

Retrospektiver Vergleich des perinatalen Outcomes
bei drohender Frühgeburt vor und nach Einführung
der Sekundärprophylaxe mittels Cerclagepessar

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der

Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Eva-Maria Dorsch

geboren am 23.02.1993 in Bamberg

Gutachter

1. Prof. Dr. med. Uwe Schneider
2. PD Dr. med. Kristin Dawczynski
3. PD Dr. med. Thorsten Braun, Berlin

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.09.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	5
2. Zusammenfassung	7
3. Einleitung	10
3.1 Epidemiologie, Definition, Neonatale Mortalität und Morbidität der Frühgeburt	10
3.2 Ätiologie und Risikofaktoren für das Auftreten von Frühgeburten.....	11
3.3 Physiologie und Pathologie der Zervixreifung	13
3.4 Transvaginale sonographische Zervixlängenmessung bei Zervixinsuffizienz	14
3.5 Präventive Maßnahmen und Therapieansätze bei drohender Frühgeburt bzw. Zervixverkürzung	19
3.6 Progesteron zur Sekundärprävention	20
3.7 Zervixpessar zur Sekundärprävention	22
4. Ziele der Arbeit	25
5. Material und Methoden	27
5.1 Studiendesign.....	27
5.2 Patientenkollektiv	28
5.3 Diagnostik und Behandlungsstandard bei Zervixverkürzung am Universitätsklinikum Jena im Untersuchungszeitraum	29
5.4 Datenerhebung.....	32
5.5 Statistik	34
5.5.1 Verwendete Software zur Datenerfassung und -auswertung	34
5.5.2 Statistische Verfahren zur Datenauswertung	34
5.5.2.1 Demographische und klinische Charakteristika in beiden Gruppen	34
5.5.2.2 Auswertungen der Outcomeparameter	35
5.5.2.3 Sekundäre Analysen	36
5.5.2.4 Subgruppenanalysen.....	36
6. Ergebnisse	37
6.1 Demographische und klinische Charakteristika in beiden Gruppen.....	37
6.2 Therapieregimes	41
6.3 Auswertung der Endpunkte	42
6.3.1 Frühgeburtslichkeit als primärer Endpunkt	42
6.3.2 Sekundäre Endpunkte	42
6.3.2.1 Schwangerschaftsalter bei Entbindung und Prolongation.....	42
6.3.2.2 Perinatales Outcome.....	44

6.3.2.3 Mütterliche Hospitalisierung	48
6.4 Einflussfaktoren auf das Frühgeburtsrisiko	49
6.5 Subgruppenanalyse der Kohorte mit Eintrittsgestationsalter zwischen 23+0 und 27+6 SSW	50
6.5.1 Demographische und klinische Charakteristika.....	50
6.5.2 Endpunktparameter	51
6.6 Subgruppenanalyse der Kohorte mit Eintrittsgestationsalter zwischen 25+0 und 28+6 SSW	53
7. Diskussion	55
7.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	55
7.2 Einordnung der Arbeit in vorliegende Studien.....	57
7.3 Stärken der Studie.....	58
7.4 Limitationen.....	58
7.5 Empfehlungen.....	59
7.6 Pessar bei Mehrlingsschwangerschaften	62
7.7 Ausblick.....	62
8. Schlussfolgerung	65
9. Literatur- und Quellenverzeichnis	67
10. Anhang	71
10.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	71
10.2 Danksagung	72
10.3 Lebenslauf	73
10.4 Ehrenwörtliche Erklärung.....	74

1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIS	Amnioninfektionssyndrom
ANS	Atemnotsyndrom
BMI	Body-Mass-Index
BU	Bauchumfang
CI	Konfidenzintervall
Cm	Zentimeter
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Kardiotokographie
CxL	Zervixlänge
Df	Freiheitsgrad (Statistik)
E	Entlassung
Exp(B)	Effektkoeffizient
EGA	Eintrittsgestationsalter
FrühGR	Frühgeburtenrate
fFN	Fetales Fibronektin
FG	Fallgruppe
GA	Gestationsalter
GK	Gesamtkohorte
H	Stunde
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KG	Körpergewicht
KU	Kopfumfang
LRI	Lungenreifeinduktion
Max	Maximum
Min	Minimum
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
ml	Milliliter

Mm	Millimeter
n	Anzahl
NNT	Number needed to treat
NO	Stickstoffmonoxid
oB	Ohne Befund
OHPC	Hydroxprogesterone acetate
OR	Odds Ratio
P	Signifikanz
PAMG-1	Plazentares Alpha-Microglobulin-1
pIGFBP-1	Phosphorylated Insulin Growth Binding Protein 1
Prog	Progesteron
PTB	Preterm Birth
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STL	Second trimester loss
T	Testprüfgröße des t-Test
Tab.	Tabelle
TMMV	Totaler Muttermundverschluss
UFJ	Universitätsfrauenklinik Jena
u.g.	unten genannt
vs.	versus
WT	Wehentätigkeit
Z.n.	Zustand nach

2. Zusammenfassung

Frühgeburten gehören vor allem wegen der damit verbundenen höheren perinatalen und neonatalen Morbiditäts- und Mortalitätsraten zu den wichtigsten Gesundheitsproblemen weltweit (Liu et al. 2012). Die SSW 24 - 28 sind aufgrund der mangelhaft ausgebildeten Organfunktionen eine besonders kritische Zeit für eine Frühgeburt. Eine verkürzte Zervix kann ein Anzeichen für eine drohende Frühgeburt sein (Goldenberg et al. 2008). Welche Rolle ein Zervixpessar bei der Verzögerung des Geburtstermins bei Frauen mit verkürzter Zervix spielt, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In der sog. PECEP-Studie, einer ersten prospektiven-randomisierten Studie von Goya et al. aus dem Jahr 2012, wurde gezeigt, dass das Zervixpessar bei einer Zervixlänge < 25 mm in der 20. bis 23. SSW die Frühgeburtsrate vor der 34. SSW signifikant senken (6% versus 27 %) und das neonatale Outcome verbessern kann (Goya et al. 2012a). Andere Publikationen wiederum können dem Pessar keinen positiven Nutzen hinsichtlich der Frühgeburtsrate attestieren. Das bekannteste Pessar ist das Arabin-Pessar. H. Arabin entwickelte Ende der 1970er Jahre ein kuppelförmiges Pessar aus flexiblem Silikon, das mit seiner konvexen Form einen Negativabdruck des oberen Scheidengewölbes darstellt. Dieses bewirkt eine Sakralisierung und damit Entlastung der Zervix (Arabin et al. 2003).

Nach Veröffentlichung der PECEP-Studie (Lancet 2012) erfolgte an der Universitätsfrauenklinik Jena eine Anpassung des klinischen Behandlungsalgorithmus bei asymptomatischer/nach Therapie stabiler Zervixinsuffizienz/Zervixverkürzung zwischen 20 - 30 SSW unter Einsatz des Arabin-Pessars. Es handelt sich hier durch die Implementierung internationaler Studienergebnisse in ein klinisches Routine-Szenario relativ hoher Inzidenz um einen grundsätzlichen therapeutischen Strategiewechsel.

Ziel der mit der vorliegenden Arbeit assoziierten Studie war die kurzfristige retrospektive Evaluation dieses Strategiewechsels vergleichbar mit einem Audit der klinischen Praxis im Vergleich zum vorherigen Vorgehen. Das Kollektiv der mit Zervixpessar an der Universitätsfrauenklinik Jena behandelten Frauen der Jahre 2013 – 2015 wurde daher betrachtet. Zum Vergleich wurde aus der korrespondierenden Klientel klinischer Fälle der Jahre 2010 – 2012 eine retrospektive Kontrollgruppe generiert. Geprüft werden sollte als primäres Outcome die Rate der Frühgeburten $<34+0$ SSW (FrühGR), als sekundäre Outcomes die Frühgeburtsrate $<37+0$ SSW, das neonatale Outcome, die Hospitalisierungszeiten, das Risiko von Komplikationen (Störung der Respiration, Hyperbilirubinämie, IVH, neonataler Tod, Sepsis/AIS) und die Dauer der Verlängerung der Schwangerschaft. Die Datenerhebung

erfolgte aktenbasiert, zum Teil waren externe Befundzusendungen notwendig, da ein Teil der Kinder nicht an der UFJ geboren wurde. In die retrospektive Kohortenstudie gingen Frauen mit Zervixinsuffizienz bei Einlingsschwangerschaft ein, die zwischen 2010 und 2012 konservativ (Kontrollgruppe) und nach deren Einführung in den Jahren 2013 bis 2015 mittels Zervixpessar (Fallgruppe) behandelt wurden. In der Fallgruppe lag die Zahl des Loss of Follow Up bei 2. Zur Vermeidung eines primären Bias erfolgte die Auswahl der Kontrollgruppe in drei Schritten: Die Grundgesamtheit der Kontrollgruppe wurde über eine Diagnosesuche anhand der ICD-Verschlüsselung O34.3 (Betreuung der Mutter bei Zervixinsuffizienz) ermittelt ($n = 452$). Eine erste Fallauswahl erfolgte anhand von Nebendiagnosen, die Ausschlusskriterien der Pessartherapie darstellen. Danach wurde vor Erhebung des Datensatzes im Rahmen eines anonymen Losverfahrens eine altersgematchte Zufallsauswahl im Verhältnis 3 Kontrollen : 1 Fall durchgeführt. Die Daten dieser Patientinnen wurden gesichtet. Nach datenbasiertem Sekundärausschluss und einem Loss of Follow up von 6 konnten 71 Kontrollpatientinnen in die statistische Bewertung eingehen, die mit 47 Frauen der Fallgruppe verglichen wurden.

Die Einführung einer konsequenten Progesteronsubstitution zur in etwa selben Zeit wie die Implementierung der Pessartherapie stellt einen unvermeidbaren Biasfaktor dar; ohne Progesteron war die FrühGR über beide Kollektive jeweils doppelt so hoch. Dass die einzelnen Effekte der Pessartherapie und Progesteronsubstitution auf die Schwangerschaftsprolongation nicht klar zu trennen sein werden, war bereits bei Studienkonzipierung evident. Vordergründiges Anliegen war jedoch weniger die genaue Quantifizierung der Wirksamkeit einer Pessartherapie als vielmehr den elementaren Grundsatz des Hippokratischen Eids „primum non nocere“ zu wahren, also so früh wie möglich, maternale bzw. kindliche Schäden durch die Pessartherapie zu erkennen und darauf rechtzeitig reagieren zu können.

Die statistische Auswertung zeigte, dass die Frühgeburtenrate $< 34 + 0$ SSW ($p = 0,915$) bzw. $< 37 + 0$ SSW ($p = 0,981$) in beiden Gruppen vergleichbar war. Im Gesamtkollektiv lag sie bei 11,0 % (FrühGR $< 34+0$ SSW) bzw. 29,7 % (FrühGR $< 37+0$ SSW). Auch die Inzidenz schwerer neonataler Morbiditäten/Komplikationen war in Fall- und Kontrollgruppe nahezu identisch. (FG: 11 von 43 (25,6 %) vs. KG: 18 von 71 (25,4 %); $p = 0,978$). Eine signifikante Gruppeninhomogenität ergab sich in Bezug auf das Gestationsalter bei Studieneinschluss (EGA). Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, erfolgte eine Subgruppenanalyse für das Kollektiv von 25/0 bis 28/6 SSW. Eine zweite Subgruppenanalyse widmete sich dem

Schwangerschaftssegment, in dem zu knapp 68 % der Fälle der Behandlungsbeginn der Pessartherapie lag (23/0 - 27/6 SSW). Die Subgruppenanalyse mit EGA zwischen 23/0 und 27/6 SSW ergab eine Reduktion der FrühGR < 34/0 SSW um mehr als die Hälfte (8,8 % (FG) versus 18,5 % (KG), $p = 0,265$). Der Grundsatz ärztlichen Handelns „primum non nocere“ wurde durch die Pessartherapie nicht verletzt: Die Pessartherapie senkte bei nicht-signifikant niedrigerer Frühgeburtenrate die Hospitalisierungszeit. Das Signifikanzniveau wurde diesbezüglich in beiden Subgruppenanalysen knapp verfehlt ($p = 0,069$ bzw. $p = 0,065$). Die Verkürzung der Hospitalisierungszeit ohne schwere Nebenwirkungen verringert das aus der Literatur bekannte Risiko längerfristiger Immobilisierung in der Schwangerschaft und das Risiko durch iatrogene Interventionen. Es darf davon ausgegangen werden, dass die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen in der Häuslichkeit höher ist und nicht zuletzt auch eine Einsparung von Ressourcen im Gesundheitswesen erfolgt. Es ist anzunehmen, dass neben dem mechanistischen ein erheblicher psychologischer Aspekt mit der Pessaranwendung verbunden sein könnte.

3. Einleitung

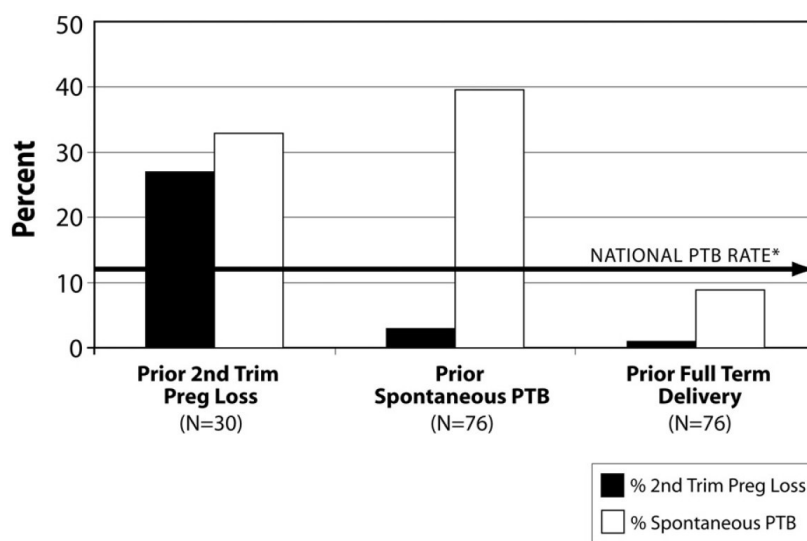
3.1 Epidemiologie, Definition, Neonatale Mortalität und Morbidität der Frühgeburt

Die Frühgeburtenrate in Deutschland lag im Jahr 2013 bei 8,7 %. Damit gehört sie zu den höchsten im europäischen Vergleich. Dennoch handelt es sich um ein weltweites Problem (länderabhängige Prävalenzen zwischen ca. 5 und 15 %). In fast allen Ländern der Welt ist ein Anstieg der Frühgeburtenrate zu verzeichnen (Slattery und Morrison 2002, Arabin und Alfirevic 2013). Von Frühgeburt spricht man, wenn ein Lebendgeborenes vor Abschluss der 37. SSW (259 Tage) post menstruationem zur Welt kommt. Definitionsgemäß handelt es sich bei Geburten vor 28+0 SSW um extreme Frühgeburten, zwischen 28+0 SSW und 31+6 SSW um sehr frühe Frühgeburten und bei 32+0 SSW–36+6 SSW spricht man von mäßigen oder späten Frühgeburten (Keirse 1995). Als überlebensfähig gelten Feten ab der 24. SSW, hier besteht eine etwa 50%ige Überlebenschance. Die Chance auf ein Überleben ohne Morbidität steigt mit jedem weiteren Tag, um den die Schwangerschaft verlängert wird. Trotz intensiver Bemühungen ist Frühgeburtslichkeit mit 27 % immer noch die Hauptursache für neonatale Mortalität (innerhalb der ersten 28 Lebenstage) (Weichert et al. 2015). Zu den gravierendsten Organschäden der überlebenden Kinder gehören ausgedehnte intrazerebrale Blutungen und periventrikuläre Leukomalazien mit nachfolgenden neurologischen Entwicklungsstörungen und erhöhtem sonderpädagogischem Förderungsbedarf, Sauerstoffbedarf bei Entlassung als Folge einer "chronic lung disease", nekrotisierende Enterokolitiden mit Operation und Retinopathie. Eine der häufigsten Todesursachen bei Frühgeborenen stellt das Neonatale Atemnotsyndrom ("Respiratory distress syndrome") dar, welches durch einen primären Surfactantmangel bedingt ist. Eine ausreichende Surfactantkonzentration ist erst ab der 35. SSW erreicht (Orlikowsky 2017). Bei Frühgeburten tritt bis zur 27. SSW ein ANS in 90 % der Fälle auf. Aufgrund einer gestörten Autoregulation der Hirndurchblutung und erhöhten Fragilität der noch unreifen Kapillaren bei Frühgeborenen können Faktoren wie Hypoxie, Hypo- und Hyperkapnie, Hypoglykämie, Hypothermie, Blutdruckschwankungen, Beatmung oder Transport zu intrazerebralen Hämorrhagien führen. Die Nekrotisierende Enterokolitis ist eine gefürchtete Entzündung der Darmwand und häufigste Ursache eines akuten Abdomens bei Frühgeborenen. 1–2 % aller Frühgeborenen sind hiervon betroffen. (Natarajan und Shankaran 2016). Bei den späten Frühgeburten sind diese Komplikationen zwar als geringer einzuschätzen, allerdings sind auch hier akute Atemstörungen wie Apnoen, behandlungsbedürftige Hyperbilirubinämien und ein erhöhtes Infektionsrisiko nicht zu vernachlässigen. Zu den moderateren Langzeitfolgen zählen Lernstörungen, Essstörungen, Intelligenzstörungen, Teilleistungsstörungen und Bewegungsstörungen (Natarajan und

Shankaran 2016). Nicht zuletzt bedeutet die Problematik der Frühgeburt neben dem menschlichen Leid eine hohe Kostenbelastung für das Gesundheitswesen. Der finanzielle Aufwand für vorgeburtliche, geburtliche und neonatologische Leistungen einer Frühgeburt wird auf 50 800€ geschätzt gegenüber 5800€ bei Nicht-Frühgeborenen (Kirschner et al. 2014).

3.2 Ätiologie und Risikofaktoren für das Auftreten von Frühgeburten

Der stärkste Risikofaktor für Frühgeburlichkeit in der aktuellen Schwangerschaft sind vorangegangene Frühgeburten oder Spätaborte (OR 3,412; 95-%-Konfidenzintervall 1,342 – 8,676) (Schleußner 2013).



Subsequent pregnancy outcome in women with prior second trimester loss, prior spontaneous preterm birth, and prior birth at term.

Reproduced, with permission, from Edlow et al.³²

Iams. Care for women with prior preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2010.

Abbildung 1: Schwangerschaftsoutcome nach vorangegangenem STL/PTB (Iams und Berghella 2010)

Als weitere Risikofaktoren gelten anatomische Anomalien wie uterine Fehlbildungen (Uterus subseptus und septus, bicornis), Z.n. Konisation, Uterus myomatosus oder Zervixinsuffizienz (Schneider und Helmer 2011). Ein Anstieg der Frühgeburtenrate in fast allen Ländern der Welt ist mehreren Faktoren geschuldet: zum einen gewährleistet der medizinische Fortschritt eine bessere Versorgung der immer jüngeren und kleineren Frühgeborenen, zum anderen trägt auch die Reproduktionsmedizin und der damit steigende Anteil der Mehrlingsschwangerschaften eine entscheidende Rolle bei. Die Frühgeburtenrate bei Mehrlingsschwangerschaften liegt bei 50 - 60 % (Maul 2017). Ein weiterer wichtiger Grund ist das steigende maternale Alter, welches sowohl die Mehrlings- als auch die

Frühgeburtenrate (25 - 29 Jahre: 7,1 %; 35 - 39 Jahre: 8,9 %; > 40Jahre: > 11,2 %) erhöht (Schure et al. 2012). Auch der zunehmende Einfluss von Adipositas und Noxen ist ein Faktor für die steigende Inzidenz an Frühgeburten. Hinzu kommen die unveränderten Risikofaktoren, die allesamt eine multifaktorielle Ätiologie der Frühgeburt bedingen. 50 % der Fälle sind idiopathisch, wobei hierbei diverse sozioökonomische und verhaltensbedingte Faktoren vermutet werden (Spratte und Sohn 2017, Tsikouras et al. 2018):

- Alter der Schwangeren < 18 Jahre (OR 1,7; 95%-CI 1,02-3,1)
- Sozialstatus (alleinerziehend [OR 1,6; 95%-CI 1,3-2,1])
- Physisch oder psychisch belastende Berufstätigkeit
- Nikotinabusus (OR 1,7; 95%-CI 1,3-2,2)
- Mangel- und Fehlernährung
- Mangelnde Zahngesundheit
- Niedrige Schulbildung und Ausbildung (OR 1,75; 95%-CI 1,65–1,86) (Murphy 2007)

Der Zusammenhang zwischen maternalem Stress und erhöhter Frühgeburtslichkeit ist durch die vorzeitige Aktivierung des Cortico-Releasing-Hormon (CRH) zu erklären, welches die Prostaglandinproduktion in den Amnion-, Chorion- und Deziduazellen forciert und so myometrale Kontraktionen induziert (Berger und Garnier 1999).

Ca. 20 - 40 % sind iatrogene Frühgeburten. Die häufigsten Ursachen hierfür sind Präeklampsie Plazentainsuffizienz, intrauterine Wachstumsrestriktion, schwere mütterliche Erkrankungen. Die restlichen 25-30% sind auf Infektionsprozesse zurückzuführen, entweder retrograd aus der Bauchhöhle über die Tuben, hämatogen über die Plazenta oder als ascendierende Infektion über die Zervix (Spratte und Sohn 2017).

3.3 Physiologie und Pathologie der Zervixreifung

Physiologischerweise unterliegt die Cervix uteri während der Schwangerschaft intensiven Umbauvorgängen. Einerseits nimmt sie eine Barrierefunktion vor aufsteigenden Keimen und andererseits eine Haltefunktion als struktureller Schutz vor einer zu frühen Geburt des Fetus wahr. Im Verlauf der Gravidität vollzieht sich ein kontinuierlicher und dynamischer Wandel von einer festen und stabilen hin zu einer weichen und dünnen Struktur der Zervix, um durch diese Anpassung den Bedürfnissen der Schwangerschaft gerecht zu werden und am Ende der Schwangerschaft die für den Geburtsvorgang notwendige Eröffnung des Muttermundes zu ermöglichen, sodass erst kurz vor Geburtsbeginn der Prozess akzeleriert. Eine aberrante zeitliche Koordinierung der molekularen Mechanismen kann in einer spontanen Frühgeburt resultieren. Leider sind die Pathophysiologie und Biochemie der Frühgeburt aufgrund zervikaler Ursachen immer noch unzureichend verstanden. Die zervikale Extrazellulärmatrix enthält Proteine (hauptsächlich Kollagen und zu einem geringeren Anteil Elastin) und Proteoglykane (zum Beispiel Hyaluronsäure und Decorin). Frühgeburten wie auch Termingeburten erfordern die Trias aus zervikalem Umbau/Remodeling/Reifung, Aktivierung der Dezidua und uterine Kontraktion. In dieser Reihenfolge geht der Prozess bei der Termingeburt vonstatten. Im Falle einer Frühgeburt spielt die primäre zervikale Dysfunktion, welche direkt in eine Frühgeburt mündet, eine untergeordnete Rolle. Häufiger wird durch einen pathologischen Stimulus (Blutung, Infektion, abnorme Dehnung des Uterus bei Polyhydramnion) eine Kaskade in Gang gesetzt, die nicht der physiologischen Sequenz entspricht: Eine Deziduaaktivierung bewirkt hierbei sekundär die zervikale Reifung. Die Zervixerweichung scheint durch eine Reduzierung der Kollagenverbindungen charakterisiert zu sein, unter anderem durch eine Abnahme der Enzyme, welche für den Aufbau der Kollagenverbindungen verantwortlich sind. Lange Zeit wurde angenommen, dass die nachfolgende Zervixreifung unter anderem durch eine erhöhte Produktion von Hyaluronsäure, einer Verschiebung von geraden zu wellenförmigen Kollagenfibrillen sowie einer Aktivierung von Proteasen gekennzeichnet ist. Dies wurde im Mausmodell zuletzt widerlegt (Mahendroo 2012). Der physiologische Prozess der Zervixreifung bleibt weiterhin nicht vollständig verstanden, insbesondere die des Menschen. Die ‚konstitutionelle‘ Zervixinsuffizienz ist definiert als schmerzlose Zervixerweichung nach dem ersten Trimester in Abwesenheit von Kontraktion, Infektion, Blutung oder Blasensprung. In der Folge steigt das Risiko, dass die Zervix ab dem zweiten Trimester dem ansteigenden intrauterinen Druck nicht mehr standhalten und eine späte Fehl- oder eine Frühgeburt resultieren kann. Die Zervixinsuffizienz macht die Situation anfällig für das Wirksamwerden des multifaktoriellen Geschehens, das

einer nicht-iatrogenen Frühgeburt meist zugrunde liegt. Bei einigen Frauen präsentiert sich die Zervixinsuffizienz daher erst mit Druckgefühl, krampfartigen Schmerzen und/oder vaginalem Ausfluss, wohingegen andere mit Schmierblutung, Blasensprung oder irregulären Kontraktionen vorstellig werden. Das heißt mit anderen Worten, Zervixinsuffizienz kann sich in der gleichen Art und Weise wie ein Blasensprung oder wie Frühwehen präsentieren, womit sich die klassische Henne-Ei-Frage stellt (Vink und Feltovich 2016).

3.4 Transvaginale sonographische Zervixlängenmessung bei Zervixinsuffizienz

Konnte bis vor wenigen Jahrzehnten der Verdacht auf eine Zervixinsuffizienz nur durch die äußerst subjektive Methode der vaginalen manuellen Palpation (Bishop-Score) gestellt werden, hat sich heute zur objektiven Quantifizierung von Frühgeburtsbestrebungen die sonographische transvaginale Zervixlängenmessung bewährt. Die Zervixlänge wird als Marker für die Funktionsfähigkeit der zervikalen Struktur herangezogen, basierend auf der Annahme, dass die Insuffizienz das negative Extrem eines Kontinuums darstellt. Zur Vaginalsonographie wird eine 4 - 8 MHz Vaginalsonde verwendet. Es ist zu beachten, dass die Harnblase stets entleert ist und mit dem Schallkopf kein Druck auf die Zervix ausgeübt wird. Der Vaginalschallkopf darf die Portio nicht berühren. Kann die Schleimhaut der vorderen und hinteren Zervikalwand dargestellt und der Zervikalkanal in voller Länge verfolgt werden, ist der ideale Sagittalschnitt gefunden. Entscheidend ist hierbei die effektive Zervixlänge, d.h. also bei Vorliegen eines Trichters die Länge des verbleibenden, sich auch unter Belastung nicht öffnenden Zervixkanalanteils (Müller-Egloff und Strauss 2017).

Eine standardisierte Technik der vaginalsonographischen Zervixlängenmessung wurde durch Kagan und Sonek festgelegt. Wichtig ist eine ausreichende Vergrößerung des Bildausschnitts (die Zervix sollte 50-75 % des Bildes einnehmen) und die Untersuchungsdauer sollte 3-5 Minuten betragen mit mindestens 3 Messungen, wobei die kürzeste Messung für das weitere Prozedere entscheidend ist. Die Messung erfolgt zwischen dem Os cervicale internum und externum. Bei einer Zervixlänge von über 25 mm liegt bei über 50 % ein gekrümmter Verlauf vor. In diesen Fällen wird bei einer geraden Messung, welche die Standardmethode darstellt, die Zervixlänge unterschätzt. Dies hat in der Praxis jedoch keine Relevanz, da bei Hochrisikoschwangeren mit einer Zervixlänge < 16 mm immer ein gerader Verlauf vorliegt (Kagan und Sonek 2015).

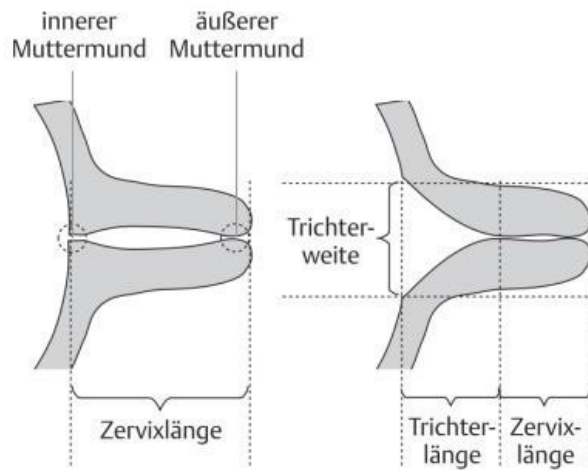


Abbildung 2: Schemazeichnung der unterschiedlichen Distanzmessungen (Zervixlänge, Trichterweite und Trichterlänge) an der Zervix (Uhl 2010)

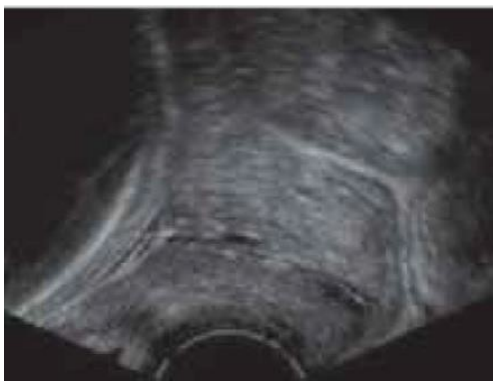


Abbildung 3: Unauffällige Zervix mit normaler Zervixlänge, 32 mm in der 34. SSW (Sohn et al. 2003)



Abbildung 4: Zervixinsuffizienz mit Trichterbildung, die funktionelle Zervixlänge beträgt 1,12 cm. (Sohn et al. 2003)

Normalerweise ist die Zervix zwischen der 24. und 28. SSW 34 - 35 mm lang und verkürzt sich bis zum Ende der Schwangerschaft auf 30 mm (Iams et al. 1996). Hösli et al. entwarfen Normkurven (Abb. 5), mit Hilfe derer Schwangere mit einem Risiko für eine Frühgeburt bei der sonographischen Überwachung der Zervixlänge ermittelt werden können. Die Normkurven stammen aus einem Niedrigrisikokollektiv.

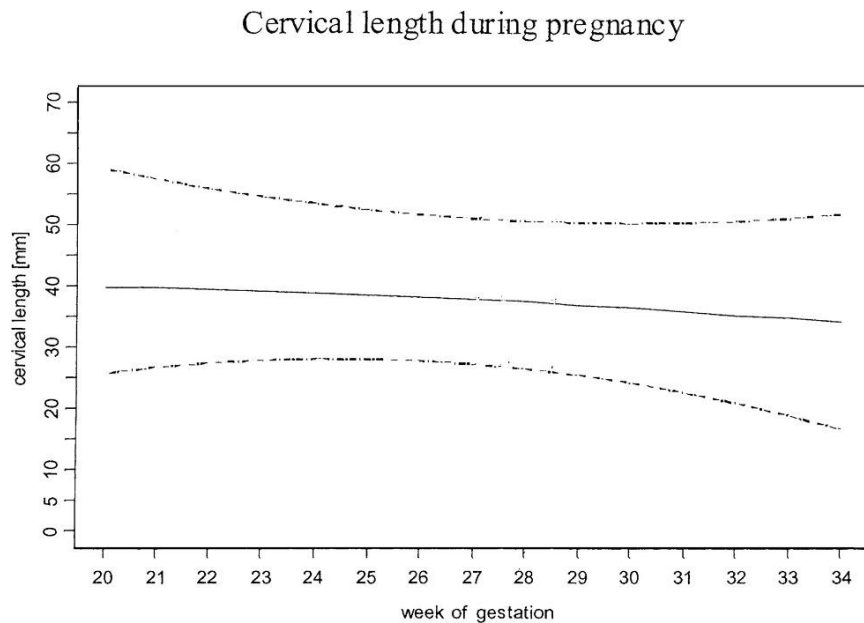


Abbildung 5: Mittlere Zervixlänge zwischen 20 und 34 SSW sowie 5. und 95. Perzentile (Hoesli et al. 2003)

Salomon et al. entwarfen ebenfalls ein Model, sog. nicht-parametrisches LMS-basiertes Model, welches die Veränderung der Zervixlänge über die Schwangerschaft darstellt. Hierbei wurden zehnmal so viele Patientinnen wie bei Hösli et. al und über einen längeren Zeitraum eingeschlossen.

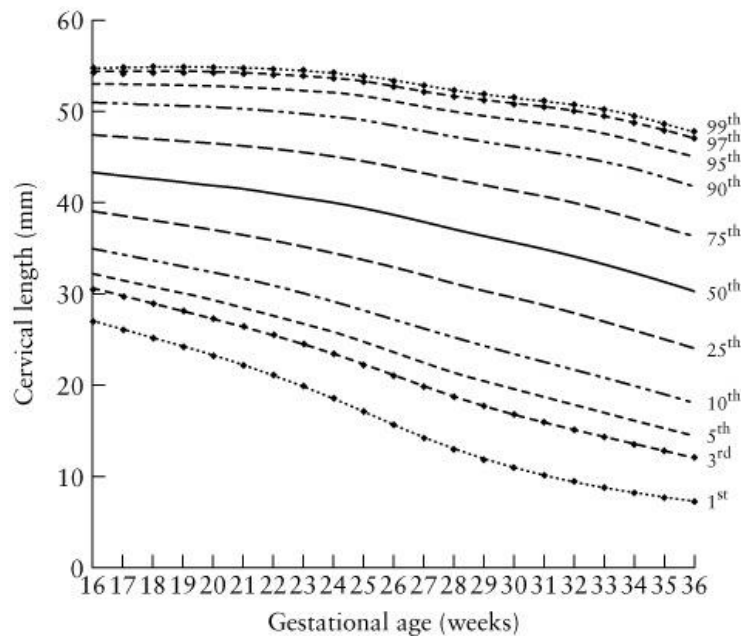


Abbildung 6: Referenzwerte der Zervixlänge von der 1. bis zur 99. Perzentile in Abhängigkeit der Schwangerschaftswoche (Salomon et al. 2009)

Bei der prämaternen Zervixreifung kommt es typischerweise zunächst zu einer Veränderung des Ostium uteri internum im Sinne einer Trichterbildung und dann im Folgenden zu einer fortschreitenden Verkürzung der Zervixlänge (Vink und Mourad 2017). Hier stellt sich die Frage nach dem Grenzwert, der eine drohende Frühgeburt anzeigt oder nicht. Einerseits erhöht man den prädiktiven Wert bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt, je niedriger man den Grenzwert für eine pathologische Zervixlänge ansetzt. Andererseits ist man vor allem klinisch daran interessiert, einen Wert zu wählen, der höher liegt, um möglichst frühzeitig das Risiko einer Frühgeburtlichkeit zu erkennen.

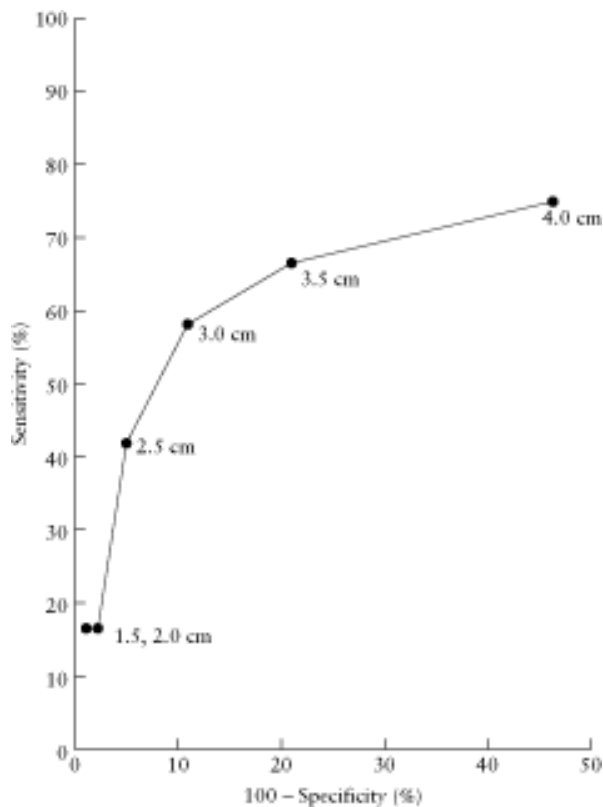


Abbildung 7: Sensitivität und Spezifität der zervikalen Ultraschallmessung zur Vorhersage einer Frühgeburt (Crane und Hutchens 2008)

Durch Analyse der Grenzwertoptimierungs (ROC)-Kurve gilt als Cutoff eine Zervixlänge ≤ 25 mm vor der 24. SSW (OR 2,76; 95-%-Konfidenzintervall 2,41–3,17), der ein optimales Gleichgewicht zwischen Sensitivität und Falsch-Positiv-Rate ermöglicht (Guzman et al. 2001). Bei einem hohen negativen Vorhersagewerts von 92 % können Schwangere ohne Zervixverkürzung demzufolge beruhigt werden, der positive prädiktive Wert schneidet allerdings deutlich schlechter ab. Im Niedrigrisikokollektiv kam es nur bei 38 % der Patientinnen, die in der 28. SSW nur noch eine Restzervixlänge unter 30 mm aufwiesen, zu einer Frühgeburt (Brückmann 2004). Um Überdiagnosen zu vermeiden, wird eine Empfehlung zur regelmäßigen Zervixlängenbestimmung nur für das Hochrisikokollektiv ausgesprochen (Orzechowski et al. 2014). Wichtig ist vor allem die Dynamik der Zervixverkürzung zur Einschätzung eines Frühgeburtsrisikos. Bei einer über mehreren Wochen leicht verkürzten, aber stabilen Zervixlänge besteht kein erhöhtes Frühgeburtlichkeitsrisiko. Bei der symptomatischen Patientin deutet eine Zervixlänge < 15 mm auf das signifikant erhöhte Risiko einer Entbindung binnen 7 Tagen hin (Tsoi et al. 2003). Im Zweifel (vorzeitige Wehentätigkeit bei Zervixlänge zwischen 15 und 30 mm) wird von verschiedenen Autoren die Kombination der sonographischen Zervixlängenmessung mit

einem biochemischen Verfahren zur Frühgeburtsprädiktion (z.B. Fibronektinbestimmung im Zervixkalsekret) empfohlen (Abbott et al. 2015).

3.5 Präventive Maßnahmen und Therapieansätze bei drohender Frühgeburt bzw. Zervixverkürzung

Tabelle 1: Maßnahmen zur Frühgeburtsprävention (Dugoff et al. 2018)

Primärprävention	Sekundärprävention	Tertiärprävention
Progesteron	Progesteron	Tokolyse
Behandlung bakterieller Vaginose	Cerclage	Progesteron als Erhaltungstokolyse
Nikotinentzug	Zervixpessar	Zervixpessar nach vorzeitiger Wehentätigkeit und verkürzter Zervixlänge
Cerclage/Totaler Muttermundsverschluss	Reduktion von Arbeitsbelastung	Applikation antenataler Steroide
Supplementierung mit OMEGA-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren		Notfallcerclage
		Neuroprotektion (Magnesium, spätes Abnabeln)
		Entbindung (Entbindungsmodus, subpartale Antibiotikaphylaxe, Kooperation mit Neonatologie, Palliativversorgung)

Gelingt eine Prolongation der Schwangerschaft, korreliert dies eng mit einer Reduktion der fetalen Mortalität und Morbidität, sodass präventiven Maßnahmen zur Reduktion der Frühgeburtenrate eine erhebliche Bedeutung zukommt, allerdings ist und bleibt die Prävention der Frühgeburt eine der größten Herausforderungen der Geburtshilfe. An erster Stelle steht die Beseitigung von Risikofaktoren oder Ausschaltung von (Teil-)Ursachen im Sinne einer Primärprävention, die sich an alle schwangeren Frauen bzw. Frauen mit einer Risikoanamnese richtet. Im Rahmen der Schwangerenberatung sollte auf den Zusammenhang zwischen erhöhtem Frühgeburtsrisiko und Ernährungsdefiziten, Abusus (Nikotin, Alkohol, Kaffee, Drogen), Untergewicht (Flood und Malone 2012) sowie Adipositas mit BMI > 35 hingewiesen werden. Frauen mit Einlingsschwangerschaften und belasteter Anamnese können täglich intravaginales Progesteron (200 mg Kapsel oder 90 mg Gel) beginnend ab der 16+0

SSW bis zur 36+0 SSW erhalten (Society for Maternal-Fetal et al. 2018) (alternativ: 250 mg 17-OHPC wöchentlich intramuskulär (Meis et al. 2003)). Bei Mehrlingsschwangerschaften ergaben sich keine signifikanten Vorteile (Society for Maternal-Fetal et al. 2018).

Ziel einer Sekundärprävention ist es, (auch symptomlose) Frühstadien einer Erkrankung zu entdecken. Dies setzt Vorsorge- und Screeninguntersuchungen auf Prädiktoren zur Frühdiagnose voraus, um eine Frühtherapie einleiten zu können (Slesina 2007). Die Identifizierung von Patientinnen mit erhöhtem Risiko einer drohenden Frühgeburt kann anhand anamnestischer Daten (Flood et al. 2012) (beispielsweise vorangegangene Frühgeburten oder bekannte uterine Anomalien), manuell oder sonographisch gemessener Zervixlänge (siehe oben) oder biochemischer Tests erfolgen. Die Entwicklung letzterer ist vor allem auf die Tatsache zurückzuführen, dass die Genese der Frühgeburt häufig idiopathisch ist und es sich um ein allzu oft unvorhersehbares Ereignis handelt. Mit Hilfe dieser Testverfahren soll eine bessere Stratifizierung des individuellen Risikos einer Schwangeren gelingen, um das klinische Management darauf abzustimmen. Die Tests beruhen auf der Bestimmung des fetalen Fibronektins (Peaceman et al. 1997) (QuikCheck-fFN© Test oder Rapid fFN-10Q© System), des phosphorylierten Insulin-binding protein 1 pIGFBP-1 (Brik et al. 2010) (Actim Partus©) und des placentalen alpha microglobulin-1 PAMG-1 (Çekmez et al. 2017) (Partosure©). Die Tertiärprävention ist darauf gerichtet, bei begonnener Frühgeburt diese schonend zum Ende zu führen und Komplikationen und Folgeschäden zu minimieren (Bergmann, 2003).

3.6 Progesteron zur Sekundärprävention

Die Progesteronsubstitution galt bis zur Veröffentlichung der OPPTIMUM-Studie 2016 als großer Fortschritt in der Frühgeburtsprävention im letzten Jahrzehnt. Der mögliche Wirkmechanismus von Progesteron bei der Prävention der Frühgeburt wird u.a. in einer Hemmung zervixständiger Enzyme, welche die Kollagenfibrillen degradieren, und einer Suppression der lokalen Sekretion proinflammatorischer Zytokine und damit der Synthese von Prostaglandinen gesehen (Kuon et al. 2010). Fonseca et al. zeigten, dass Progesteron bei Schwangeren mit verkürzter Zervix (≤ 15 mm) die Frühgeburtenrate < 34 SSW um 44,2 % im Vergleich zu Placebo reduzieren kann, allerdings ohne signifikanten Einfluss auf die neonatale Morbidität (Fonseca et al. 2007). 2013 wurde in einer Metaanalyse die Äquieffektivität von Progesteron- und Cerclagetherapie in der Frühgeburtsprävention bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft, vorangegangener Frühgeburt und verkürzter Zervix beschrieben (Conde-Agudelo et al. 2018). Die OPPTIMUM-Studie wertete den

Langzeiteffekt der Progesteronsubstitution aus. Die Endpunkte umfassten zum einen „fetaler Tod“ oder „Entbindung vor 34 SSW“, zum Zweiten das neonatale Outcome als Kombination aus Tod, Hirnverletzung oder bronchopulmonaler Dysplasie sowie drittens die frühkindliche neurokognitive Entwicklung im Alter von 2 Jahren. Während für die ersten beiden Endpunkte ein gewisser Effekt ohne Signifikanz nachweisbar war, konnte bezüglich der kognitiven Entwicklung der Kinder keinerlei Benefit erzielt werden (Norman et al. 2016). In einer Metaanalyse von Romero et al. unter Einbeziehung des OPPTIMUM-Trials (Romero et al. 2018) war vaginales Progesteron mit einer signifikanten Reduktion der Frühgeburtenrate sowie einem verbesserten neonatalen Outcome assoziiert, dies betrifft sowohl das Kollektiv mit als auch ohne Frühgeburtsanamnese. Vaginale Progesteronapplikation ging mit einer um 38 % niedrigeren Frühgeburtenrate < 33 SSW einher (NNT = 12). Nebenwirkungen wurden nicht beschrieben. In der aktuellen Leitlinie wird weiterhin die Empfehlung ausgesprochen, dass Frauen mit Einlingsschwangerschaft, deren sonographisch gemessene Zervixlänge vor 24 + 0 SSW ≤ 25 mm beträgt, täglich Progesteron intravaginal bis zur 36 + 6 SSW erhalten sollten (200 mg Kapsel, 90 mg Gel) (Conde-Agudelo und Romero 2016).

3.7 Zervixpessar zur Sekundärprävention

Bei drohenden Frühgeburten, die ihre Ursache in einer verkürzten Zervix haben, kommen darüber hinaus vor allem mechanische Interventionen in Betracht, welche eine anatomische Stabilisierung anstreben. Hierfür stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung: die Cerclage, der totale Muttermundverschluss (TMMV) oder das Arabin-Pessar. Aufgrund der Fragestellung der vorliegenden Studie wird ausschließlich letzteres näher beleuchtet.

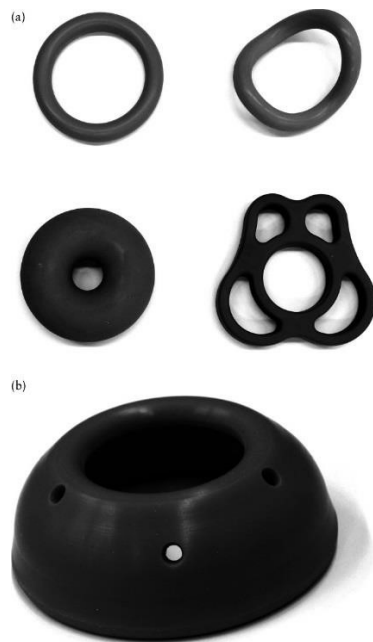


Abbildung 8: Verschiedene Pessarmodelle zur Prävention der Frühgeburt (Arabin und Alfirevic 2013) (a) Ringpessar (oben links), Hodgepessar (oben rechts), Donutpessar (unten links) und Schmetterlingspessar (unten rechts) (b) Arabin-Pessar

Als Alternative zur invasiv-operativen Behandlung der Zervixinsuffizienz steht die Einlage eines stabilisierenden Pessars, ein flexibler Silikonring, zur Verfügung. Hans Arabin entwickelte in den 70er Jahren das heute vorherrschende und fast ausschließlich eingesetzte Arabin-Pessar, das, nachdem die Pessartherapie einige Jahre aus dem therapeutischen Repertoire verschwunden war, heute wieder eine Renaissance erlebt.

Nachdem 2012 erstmalig in einer prospektiv randomisierten Studie für Einlingsschwangerschaften mit Zervixlänge von < 25 mm in der 20. bis 23. SSW die Überlegenheit einer Pessartherapie bezüglich Schwangerschaftsdauer und neonatalem Outcome gegenüber einem rein expektativen Vorgehen eindrucksvoll festgestellt wurde (Goya et al. 2012b) - es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Frühgeburtlichkeit vor der 34. SSW im Vergleich zur Kontrollgruppe (6 % vs. 27 %; OR 0,18; 95 % - CI 0,08 - 0,37) - wurde auch an der Universitätsfrauenklinik Jena 2013 die Sekundärprophylaxe mittels Arabin-Cerclage-Pessar bei asymptomatischer Zervixverkürzung eingeführt. Eine zweite prospektiv randomisierte Studie konnte einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der

Frühgeburtenrate gegenüber der Observanz-Kontrollgruppe nicht bestätigen (Hui et al. 2012). Auch eine Multicenter-Studie von Nicolaides et al. (Nicolaides et al. 2016) lässt Zweifel an diesem Therapieprinzip aufkommen. Kritikpunkt an Huis Arbeit ist jedoch, dass die Studie als underpowered anzusehen ist. Außerdem ist die Studie als doppelblind ausgewiesen. Ein solches Studiendesign ist bei operativen Prozeduren nicht nur äußerst schwer zu realisieren, sondern erscheint auch ethisch fragwürdig. In Nicolaides Arbeit fällt der häufigere Einsatz von Antibiotika in der Fallgruppe auf, vermutlich weil unnötigerweise der mit dem Pessar einhergehende asymptomatische Ausfluss behandelt wurde. Dies könnte aufgrund einer Veränderung des Mikrobioms die Ergebnisse zuungunsten der Fallgruppe beeinflusst haben. Die Rate an vorzeitiger Pessarentfernung vor 34 SSW war mit 24,5 % sehr hoch. Diskutiert wurden hier Schwierigkeiten der Therapiestandardisierung im multikontinentalen Setting. Schlussfolgerung dieser Studienlage kann zum aktuellen Zeitpunkt nur sein, dass der mögliche Benefit einer Pessartherapie wenn, dann in hohem Maße von der Eingangsselektion der Patientinnenklientel abhängt.

Als weitere Negativstudie sei die PoPPs-Studie zitiert (Dugoff et al. 2018), welche allerdings aufgrund einer größer angelegten, parallel anlaufenden Studie vorzeitig abgebrochen wurde. Demgegenüber ist die Arbeit um Saccone et al. zu nennen. Bei asymptomatischen Frauen mit Einlingsschwangerschaft, ohne Frühgeburten in der Vorgeschichte und einer Zervixlänge von maximal 25 mm konnte durch ein Zervixpessar die Rate von Frühgeburten signifikant gesenkt werden (Frühgeburtenrate von 15,3 % in der Kontrollgruppe versus 7,3 % in der Fallgruppe) (Saccone et al. 2017).

Die mittlere Zervixlänge in der Positivstudie von Saccone et al. betrug 12 mm, in Nicolaides Negativstudie hingegen 25 mm. Daher stellt sich die Frage, ob das Zervixpessar nur im Kollektiv mit sehr niedrigem Zervixlängen-Cut-off von Nutzen ist.

Die Frage, ob die Einlage eines Pessars einen Beitrag zur Frühgeburtsprävention leisten kann, ist somit nicht abschließend geklärt. Es handelt sich um eine umstrittene Therapieform. Das Pessar steht in verschiedenen Größen zur Verfügung, unterschieden wird nach dem Außendurchmesser, der Höhe der Wölbung und dem Innendurchmesser. Das von Arabin entwickelte Schalenpessar wird so eingeführt, dass die konvexe Seite nach kranial zeigt. Die obere kleine Ringöffnung umschließt die Zervix auf Höhe des inneren Muttermundes, der größere Durchmesser liegt auf dem Sakrum und/oder der Beckenbodenmuskulatur auf. Der postulierte Wirkmechanismus beruht jedoch nicht auf einem kompletten Verschluss des Muttermundes, sondern auf einer durch Änderung des Winkels zwischen Uterus und Zervix hervorgerufenen sakralen Ausrichtung und damit Entlastung letzterer. Das uterine Gewicht

wird an die kaudale anteriore Vaginalwand umgeleitet (Arabin et al. 2003). Eine zusätzliche geringe ödematöse Schwellung des Zervikalgewebes kann ein gewünschter Effekt sein (Wetta und Biggio 2014).

4. Ziele der Arbeit

Fast eine Million Kinder stirbt jedes Jahr aufgrund von Frühgeburtskomplikationen (Karbasian et al. 2016). Die frühe Identifizierung und adäquate Behandlung von Frauen mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko ist daher von enormer Bedeutung, dennoch sind in den letzten Jahren nur geringe Fortschritte in der Frühgeburtsprävention zu verzeichnen. Aufgrund der widersprüchlichen Studienlage zur Effektivität einer Pessartherapie gegenüber einem expektativen Management war es Ziel der vorliegenden Studie, die Umsetzung der unter Studienbedingungen erhobenen Ergebnisse, die der Pessartherapie eine Reduktion der Frühgeburtenrate bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft und Zervixverkürzung attestieren, in der klinischen Routine zu evaluieren und möglicherweise kontraproduktive oder gar schädliche Effekte einer Pessatherapie so früh wie möglich aufzudecken im Sinne des Grundsatzes „primum non nocere“. Im Rahmen einer retrospektiven Datenauswertung wurde die Gruppe der Patientinnen, die an der Universitätsfrauenklinik Jena von 2013-2015 mittels eines Arabin-Cervixpessars behandelt wurden, mit einem in wesentlichen Aspekten gematchten Vergleichskollektiv aus den Jahren 2010 – 2012 verglichen. Die Therapieauswahl in der Fallgruppe erfolgte anhand eines klinischen Algorithmus. Als Kontrollgruppe standen die Daten eines Patientinnenkollektivs zur Verfügung, das bei identischer Aufnahmediagnose vor Einführung der Pessareinlage in die klinische Routine in der UFK Jena behandelt wurde. In diesem Zusammenhang erfolgte eine Lockerung des Regimes der Hospitalisierung der betreffenden Patientinnen und überlappend zum Beobachtungszeitraum die Einführung einer konsequenten Progesteronsubstitution. Mit dieser Arbeit soll die Frage beantwortet werden, ob die Kombination aus Pessareinsatz und Verkürzung der Hospitalisierungsdauer zu einer Verschlechterung des Behandlungsergebnisses oder Komplikationen geführt hat, die der Fortsetzung dieses Therapieprinzips widersprechen würde.

Als primärer Endpunkt wurde der Anteil der Geburten $< 34+0$ SSW festgelegt. Sekundäre Endpunkte umfassen die Rate an Frühgeburten $< 37+0$ SSW, die Schwangerschaftsprolongation, durchschnittliche Schwangerschaftswoche zur Entbindung, das perinatale Outcome, gemessen an den Parametern durchschnittliches Geburtsgewicht, pH-Wert der Nabelarterie, APGAR-Wert nach 1 und 5 min, Entbindungsmodus, Auftreten verschiedener typischer Frühgeburtsmorbidityäten (Störung der Respiration, Hyperbilirubinämie, Infektion/Sepsis, intraventrikuläre Blutungen), perinatale Todesfälle, Kompositum der genannten negativen Outcomes, Anteil an Verlegungen auf die Neonatologie sowie die Dauer des neonatologischen Aufenthalts. Betrachtet wurde außerdem wie erwähnt

die mütterliche Hospitalisierungszeit des Aufenthalts zur Prävention der Frühgeburt. Darüber hinaus sollte untersucht und dargestellt werden, wie in Zusammenhang mit dem Pessareinsatz das Frühgeburtsrisiko von einer antibiotischen Therapie abhängt und wie der Progesteroneinsatz als Biasfaktor die Frühgeburtlichkeit beeinflusst hat.

5. Material und Methoden

5.1 Studiendesign

Nachdem im Jahr 2012 die Arbeitsgruppe um Goya bei Patientinnen mit Zervixinsuffizienz im zweiten Schwangerschaftstrimenon durch eine Pessartherapie eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate vor 34 + 0 SSW gezeigt hatte, wurde diese Maßnahme zur Prävention einer drohenden Frühgeburt auf der Basis therapiekonzeptverändernder evidenzbasierter Literatur im Jahr 2013 an der Universitätsfrauenklinik Jena implementiert. Ende 2015 fassten wir den Entschluss, die unter Studienbedingungen erhobenen Ergebnisse Goyas in der klinischen Routine an der Universitätsfrauenklinik Jena zu evaluieren, sodass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Analyse handelt, die sich auf ein Studienkollektiv aus den Jahren 2013 – 2015 bezieht. Um einen Selektionsbias auszuschalten, wurde ein Vergleichskollektiv gewählt, das - vor Einführung der Pessartherapie - mit dem zu dieser Zeit bestehenden konservativen Management bei Zervixinsuffizienz behandelt wurde. Der Beobachtungs- und Evaluationszeitraum beschränkte sich ebenfalls auf drei Jahre (2010 – 2012). Die Kontrollfälle wurden retrospektiv anhand der Diagnoseverschlüsselung O34.3 (Betreuung der Mutter bei Zervixinsuffizienz) ermittelt. Eine erste Reduktion der Fallzahl war verschlüsselter Nebendiagnosen geschuldet, die Kontraindikationen für eine Pessartherapie dargestellt hätten. Zur Vermeidung einer datengetriebenen und damit die Auswahl beeinflussenden Reduktion der Kontrollfälle erfolgte ein anonymes Losverfahren auf Basis des mütterlichen Alters im Sinne eines 3 : 1 - Kontroll : Fall-Matchings. Danach wurden die klinischen Daten der einzelnen Patientinnen gesichtet und auf das Vorliegen klinisch dokumentierter, vordefinierter Ausschlusskriterien geprüft (Abb. 9). Der Einschluss in die Studie erfolgte im Sinne einer Intention-to-treat-Analyse. Die Homogenität der Vergleichsgruppen und das Vorliegen von Biasfaktoren wurden im Nachgang geprüft, um eventuell vorliegende ungleiche Ausgangsbedingungen in den Gruppen zu identifizieren. Ein positives Ethikvotum liegt vor (Nummer 5480 – 03/18).



Abbildung 9: Studienprotokoll der Kontrollgruppe

5.2 Patientenkollektiv

Das statistisch auswertbare Kollektiv, bei welchem aufgrund einer Zervixverkürzung während der Schwangerschaft eine stationäre Aufnahme in die Universitätsfrauenklinik Jena zur Prävention einer drohenden Frühgeburt erfolgte, bestand aus 47 Fällen und 71 Kontrollen.

Die Patientinnen der Kontrollkohorte wurden in den Jahren 2010 bis 2012 vor Einführung des Therapiekonzeptes „Cerclage-Pessar“ bei identischer Aufnahmediagnose ausschließlich konservativ behandelt (siehe Abschnitt 5.3). Für das Studienkollektiv wurden alle 53 Schwangeren, welche im Zeitraum von 2013 bis 2015 an der Universitätsfrauenklinik bei Zervixinsuffizienz mittels Pessartherapie behandelt wurden, erfasst. Nach Ausschluss der Mehrlingsschwangerschaften ($n = 4$) und bei einem lost-to-follow-up von 2 Frauen standen 47 Patientinnen für die Auswertung dieser Gruppe zur Verfügung. Bei vier frühgeborenen Kindern, deren Geburt nicht an der Universitätsfrauenklinik Jena (jeweils 1x Naumburg, Arnstadt, Weimar, Stralsund) erfolgte, war es in drei Fällen nicht möglich, die

neonatologische Epikrise rückwirkend zu erhalten, da die Einverständniserklärung zur Herausgabe nicht erreicht werden konnte. In einem Fall erhielten wir ausschließlich Auskunft zum Geburtszeitpunkt.

Das Vergleichskollektiv umfasste initial 452 Fälle (ICD-Diagnose O34.3 "Betreuung der Mutter bei Zervixinsuffizienz"). Es erfolgte der primäre Ausschluss all derjenigen, bei denen zusätzlich die Diagnose eines Fruchtblasenprolaps oder einer vorzeitigen Wehentätigkeit vorlag (n = 81). Nach einem zwischengeschalteten Losverfahren mit Generierung einer Zufallsstichprobe, Sichtung der Akten der Patientinnen und einem sekundären Ausschlussverfahren auf der Basis klinischer Daten wurden 77 Patientinnen aufgenommen, von denen für die Nachbetrachtung 6 nicht zur Verfügung standen, da das Outcome der Schwangerschaft retrospektiv nicht zu ermitteln war. In die statistische Auswertung des Vergleichskollektivs gingen alle Frauen ein, bei denen keine Ausschlusskriterien vorlagen und bezüglich des Schwangerschaftsausgangs wenigstens das Gestationsalter bei Entbindung vorlag (n = 71) (Details siehe Abb. 9). Die Eingangskriterien wurden unter Bezugnahme auf den in den Behandlungsstandards der drohenden Frühgeburt niedergelegten Aspekten definiert, um eine Vergleichbarkeit der Kollektive anzustreben.

5.3 Diagnostik und Behandlungsstandard bei Zervixverkürzung am Universitätsklinikum Jena im Untersuchungszeitraum

Die Behandlungsstandards zur drohenden Frühgeburt sollten im Folgenden kurz skizziert werden. Sie unterlagen selbstverständlich im betrachteten Zeitraum von 2010 – 2015 wiederholten Revisionen nach internem Audit bzw. in Reaktion auf neue Studienergebnisse, wie sie letztlich auch zur Einführung der Pessar Anwendung geführt haben. Die für das betrachtete Kollektiv gravierendste Managementänderung bestand in der Umsetzung einer konsequenteren Sekundär- und Tertiärprävention der drohenden Frühgeburt mit Progesteron. Des Weiteren wurde zeitgleich mit der Einführung der Pessarbehandlung das Regime der stationären Observanz gelockert. Nach Einlage eines Cervixpessars erfolgte die Entlassung in die Häuslichkeit im Regelfall binnen 48 h (siehe Abb. 10). In den Jahren zuvor wurde das Entlassungsmanagement deutlich restriktiver gehandhabt.

Unter Berücksichtigung der primären Ausschlusskriterien für eine Pessar Anwendung (vorzeitiger Blasensprung, Muttermundseröffnung, Kontraindikation gegen eine Schwangerschaftsprolongation) gibt es für Patientinnen 2 Eintrittspforten in den klinischen Algorithmus: die symptomatische Patientin, in der Regel wegen vorzeitiger Wehentätigkeit und die asymptomatische Patientin (festgestellte Zervixverkürzung bei einer Routineuntersuchung der Mutterschaftsvorsorge).

Die Aufnahmediagnostik umfasst die Kardiotokographie (Objektivierung von Kontraktionstätigkeit, Globaltest zur Sicherung des kindlichen Wohlbefindens), sterile SpekulumEinstellung (Beurteilung der Portio, Ausschluss einer klinischen Kolpitis, Gewinnung eines mikrobiologischen Abstriches), transvaginalsonographische Zervixlängenmessung (funktionelle Zervixlänge), eine geburtshilfliche Basisultraschalluntersuchung einschließlich Sonographie der mütterlichen Nieren (Ursachenabklärung der Frühgeburtssymptomatik, Ausschluss eines Harnstaus), ‚Entzündungslabor‘ (Blutbild mit Leukozytenzahl, CRP) und Urinstatus (Ausschluss einer Harnwegsinfektion). Ein biochemischer Test zur Abschätzung einer Frühgeburtsdynamik wurde im Regelfall nicht bei Aufnahme durchgeführt, da dieser Aufnahme grundsätzlich am selben Tag eine oder mehrere vaginale Untersuchungen vorausgegangen waren.

Der therapeutische Algorithmus ist den Abbildungen 10 und 11 zu entnehmen. Zur Vereinheitlichung der Indikationsstellung wurden die Positivkriterien für die Anwendung des Pessars pragmatisch festgelegt, ebenso die Nachsorgekriterien, die im Entlassungsbrief an die weiterbetreuenden Frauenärztinnen und –ärzte weitergegeben wurden.

Die Lungenreifeinduktion mit Betamethason 2x12 mg i.m. im Abstand von 24 h erfolgte in der Regel bei symptomatischer drohender Frühgeburt bei einer Cut-off der Zervixlänge wie Abb. 10 zu entnehmen ist. Ein gewisser Ermessensspielraum des zum Zeitpunkt der Aufnahme diensthabenden Oberarztes muss hierbei berücksichtigt werden. Die Bewertung der Rate unnötig erfolgter Lungenreifeinduktionsbehandlungen ist nicht Gegenstand dieser Analyse. Eine Antibiose erfolgte bei klinischem Verdacht oder laborchemischen Hinweisen auf ein Infektionsgeschehen.

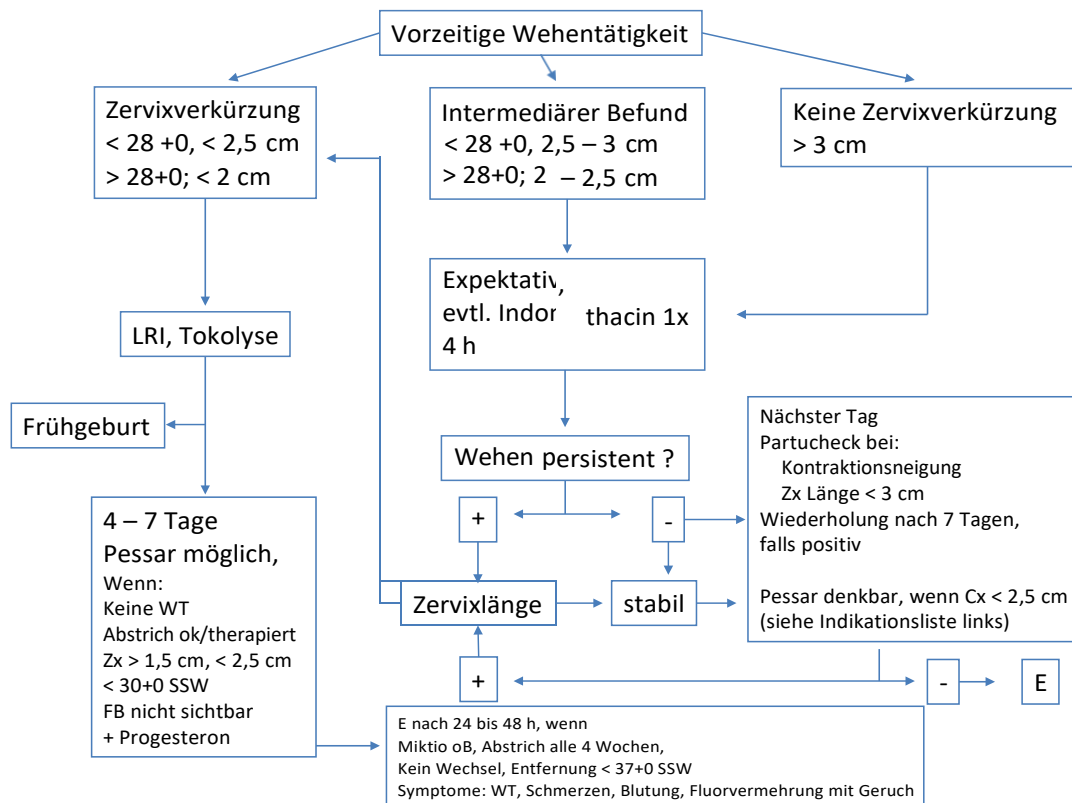


Abbildung 10: Algorithmus an der UFJ zum Vorgehen bei vorzeitiger Wehentätigkeit

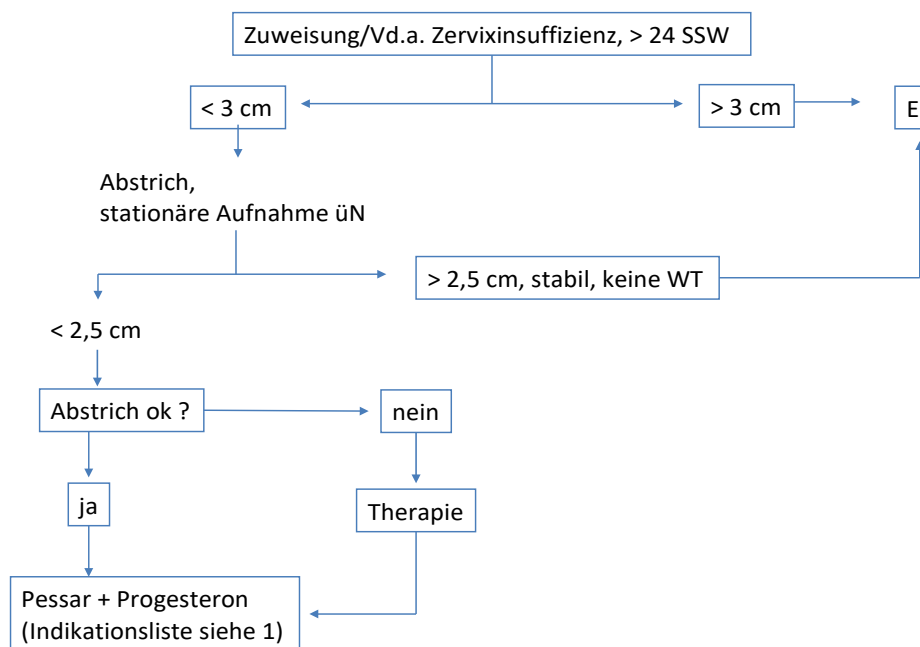


Abbildung 11: Algorithmus an der UFJ zum Vorgehen bei Zuweisung/Vd.a. Zervixinsuffizienz

5.4 Datenerhebung

Die demographischen und klinischen Angaben zu den Müttern, die Angaben zu den frühgeburtspräventiven und therapeutischen Maßnahmen im Schwangerschaftsverlauf und zu den fetalen Ultraschalluntersuchen konnten - soweit diese dokumentiert waren - aus den Akten des Klinikarchivs sowie den elektronischen Krankenakten des Universitätsklinikums Jena gewonnen werden. Aufgrund der Tatsache, dass nicht alle Kinder an der Universitätsfrauenklinik Jena geboren wurden, mussten für die Datenerhebung zum Geburtsverlauf, Schwangerschaftsausgang und neonatalen Outcome neben den Geburtsakten und den neonatologischen Epikrisen der Universitätsfrauen- und -kinderklinik Jena auch solche aus externen Krankenhäusern herangezogen werden. Hierzu wurden die behandelnden Frauenärzte und die Entbindungskliniken entweder schriftlich oder telefonisch kontaktiert und um Befundübermittlung der Geburts- und neonatologischen Epikrisen gebeten. Die nachfolgenden Daten wurden pseudonymisiert in eine Excel Tabelle aufgenommen:

Demographische und geburtshilfliche Anamnese der Mutter:

- Alter
- Gravidität
- Parität
- Größe
- Gewicht
- BMI
- Z.n. Konisation
- Anzahl erfolgter Curettagen in der Anamnese
- Jahr der letzten Curettage
- Anzahl der geburtshilflichen Risikofaktoren (Z.n. Konisation, ≥ 2 Curettagen, letzte Cuerttage weniger als 1 Jahr zurückliegend)
- Z.n. Second trimester loss/preterm birth (Fehlgeburt im zweiten Trimester/vorangegangene Frühgeburt)
- Nikotinabusus

Schwangerschaft:

- Aufnahme
 - Aufnahmedatum
 - Funktionelle Zervixlänge
 - Trichter des inneren Muttermundes (sog. ‚Funneling‘)
 - Gestationsalter
 - CRP
 - Kindslage
 - Fruchtwassermenge
 - Schätzwert
 - Verhältnis aus Kopfumfang und Bauchumfang des Kindes
 - Einling oder Mehrling
 - Mikrobiologisches Abstrichergebnis

- Therapie
 - Tokolyse (Art und Dauer)
 - Antenatale Kortikosteroidtherapie
 - Antibiotikatherapie (Art und Dauer)
 - Progesterongabe

- Verlauf
 - Mikrobiologisches Abstrichergebnis vor Pessareinlage
 - Stationäre Aufenthaltsdauer
 - Entlassungstag/Gestationsalter bei Entlassung

Geburt:

- Gestationsalter bei Entbindung
- Entbindungsmodus
- Geschlecht

Neonatales Outcome:

- Geburtsgewicht
- Geburtslänge
- APGAR-Werte nach 1 und 5 min
- pH-Wert der Nabelarterie
- Verlegung in die Neonatologie/Verlegungsgrund/Dauer der Verlegung
- Typische Frühgeburtskomplikationen (Störung der Respiration, Hyperbilirubinämie, IVH, Sepsis/AIS, neonataler Tod)

5.5 Statistik

5.5.1 Verwendete Software zur Datenerfassung und -auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mithilfe des Statistikprogramms SPSS (Version 24.0). Für alle Berechnungen wurde ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant gewertet. P-Werte $< 0,1$ werden als Trend dargestellt.

5.5.2 Statistische Verfahren zur Datenauswertung

5.5.2.1 Demographische und klinische Charakteristika in beiden Gruppen

Im ersten Schritt der statistischen Analyse wurden folgende demographische und klinische Charakteristika auf signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen überprüft:

- Alter
- BMI
- Gestationsalter zu Aufnahme
- Nikotinabusus
- Gravidität
- Parität
- Zervixlänge bei Aufnahme
- CRP bei Aufnahme
- Fruchtwassermenge
- Z.n. Konisation
- Anzahl der Risikofaktoren (Z.n. Konisation, ≥ 2 Curettagen, letzte Cuerttage weniger als 1 Jahr zurückliegend)
- STL/PTB in der Anamnese
- Antenatale Kortikosteroidtherapie
- Schätzwicht des Feten bei Aufnahme

- KU/BU des Feten bei Aufnahme

Ordinale Variablen mit wenigen möglichen Ausprägungen wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests auf Unterschiede geprüft. Es erfolgte die Angabe des p-Wertes sowie der prozentualen Verteilung der jeweiligen Variablen in beiden Untersuchungsgruppen. Bei metrischen Variablen fand der Zweistichproben-t-Test Anwendung. Je nach Größe des p-Werts im Levene-Test ($>$ oder $< p = 0,1$) wurde entweder der p-Wert bei Varianzgleichheit oder der bei Varianzungleichheit verwendet. Die Kennwerte der Untersuchungsparameter wurden durch den Mittelwert mit der Standardabweichung (\pm SD) beschrieben. Bei metrischen Variablen, die keine Normalverteilung aufwiesen, wurde der Mann-Whitney U-Test angewandt. Es wurde der Median sowie der Interquartilsabstand dargestellt. Dies betraf nur die Variable "CRP".

5.5.2.2 Auswertungen der Outcomeparameter

Basierend auf der Hypothese, dass durch die Pessartherapie das Risiko einer Frühgeburt gesenkt werden kann, wurde zum Vergleich der Häufigkeit einer Frühgeburt ($< 37+0$ SSW) in beiden Gruppen der Chi-Quadrat-Test herangezogen, es erfolgte die Angabe der Odds-Ratio mit dazugehörigem 95%-CI. Ebenso wurde zur statistischen Analyse des Anteils an Frühgeburten $< 34+0$ SSW in beiden Gruppen der Chi-Quadrat-Test verwendet. Gleiches Vorgehen galt für die Verteilung der Apgar-Werte, den Anteil an Verlegungen auf die Neonatologie und das Auftreten typischer Frühgeburtsmorbiditäten. Bei metrischen Outcomeparametern (durchschnittliches Schwangerschaftsalter zur Entbindung, Schwangerschaftsprolongation - definiert als Differenz aus Schwangerschaftsalter bei Entbindung und Schwangerschaftsalter bei Aufnahme zur Prävention der Frühgeburt -, durchschnittliches Geburtsgewicht, pH-Wert der Nabelarterie, mütterliche Hospitalisierungszeit) wurde vorgegangen wie unter 5.5.2.1 beschrieben. Die Verteilung der Entbindungsmodi in beiden Gruppen wurde rein deskriptiv anhand von Histogrammen dargestellt.

5.5.2.3 Sekundäre Analysen

Das Risiko einer spontanen Geburt vor 37+0 Schwangerschaftswochen in der Fall- bzw. Kontrollgruppe wurde mithilfe einer Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht. Hierbei wurde das Schwangerschaftsalter gegen die Wahrscheinlichkeit einer andauernden Schwangerschaft aufgetragen (Abb. 16, S.43).

Es ist zu beachten, dass die prophylaktische Progesterongabe in den Jahren 2010 bis 2013 bei drohender Frühgeburt noch nicht derart etabliert war wie in den darauffolgenden Jahren, sodass in der Kontrollgruppe weniger Frauen diese Therapie erhielten als in der Fallgruppe. Dies stellte einen relevanten Bias dar. Es wurde eine binäre logistische Regression angewandt, um die Auswirkung der Einflussfaktoren Progesterontherapie, Zugehörigkeit zu Fall- oder Kontrollgruppe und einer antibiotischen Therapie auf das Risiko einer Frühgeburt zu untersuchen. Dies wurde durch die Angabe der Änderung im Odds Ratio (Exp (B)) und des dazugehörigen 95%-CI dargestellt. Für die Beurteilung des Einflusses eines Polyhydramnions auf das Frühgeburtsrisiko wurde aufgrund der geringen Fallzahl ($n = 3$) keine logistische Regression, sondern der Chi-Quadrat-Test angewandt. Die Angabe des p-Werts erfolgte hier nach dem Exakten Test nach Fisher.

5.5.2.4 Subgruppenanalysen

Ein weiterer Bias, der vor allem die Beurteilung der Prolongationsdauer verfälscht, stellt das Gestationsalter bei Aufnahme dar, da diesbezüglich eine ungleiche Verteilung zwischen den Gruppen vorlag. Um einen angepassten Vergleich der Prolongationsdauer durchführen zu können, wurden jeweils die Subgruppen von 25+0 bis 28+6 SSW selektiert. Die ungleiche Verteilung der Fälle ließ eine Aussage $< 26.$ bzw. $> 29.$ SSW nicht zu.

Eine zweite post-hoc Subgruppenanalyse prüfte das Kollektiv 23/0 – 27/6 SSW. Die SSW 24 - 28 stellen ein besonders kritisches Schwangerschaftssegment im Hinblick auf Frühgeburtlichkeit dar. Der Behandlungsbeginn der Patientinnen der Fallgruppe lag in knapp 68 % der Fälle in diesem Schwangerschaftssegment.

6. Ergebnisse

6.1 Demographische und klinische Charakteristika in beiden Gruppen

Für das Studienkollektiv wurden alle 53 Schwangeren, welche im Zeitraum von 2013 bis 2015 an der Universitätsfrauenklinik bei Zervixinsuffizienz mittels Pessartherapie behandelt wurden, erfasst. Nach Ausschluss der Mehrlingsschwangerschaften ($n = 4$) und bei einem lost-to-follow-up von 2 Frauen standen 47 Patientinnen für die Auswertung dieser Gruppe zur Verfügung. Diesen 47 Fällen werden die Daten von 71 Patientinnen der Kontrollgruppe gegenübergestellt, die in einem mehrschrittigen Verfahren aus einer Grundgesamtheit von initial 452 Fällen mit der ICD-Diagnose ‚Zervixinsuffizienz‘ anhand dokumentierter Begleitdiagnosen, eines zwischengeschalteten Losverfahrens und der Aktendurchsicht auf Ausschlusskriterien (siehe hierzu Abb. 9 und Abschnitt 5.1.) detektiert wurden. Tabellen 2 und 3 fassen die Verteilung und den Vergleich der nicht-ausschlussrelevanten Matching-Kriterien beider Gruppen zusammen.

Tabelle 2: Matching-Kriterien in Fall- und Kontrollgruppe, Teil 1

Variable	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Alter	$29,3 \pm 6,5$ ($n = 47$)	$28,8 \pm 6,6$ ($n = 71$)	0,674 ¹
Gestationsalter (Tage)	$176,9 \pm 18,6$ ($n = 47$)	$201,5 \pm 19,8$ ($n = 69$)	< 0,001 ¹
Gravida n = 1 (%) n = 2 (%) n > 2 (%)	15/47 (31,9) 12/47 (25,5) 20/47 (42,6)	33/71 (46,5) 19/71 (26,8) 19/71 (26,8)	0,163 ²
Para n = 0 (%) n = 1 (%) n = 2 (%) n = 3 (%)	28/47 (59,6) 14/47 (29,8) 5/47 (10,6) 0/47 (0)	50/71 (70,4) 14/71 (19,7) 6/71 (8,4) 1/71 (1,4)	0,472 ²
Zervixlänge bei Aufnahme (mm)	$18,9 \pm 7,5$ ($n = 47$)	$20,1 \pm 6,5$ ($n = 71$)	0,348 ¹
CRP bei Aufnahme (mg/l)	2,8 (4,05)	2,8 (2,8)	0,666 ³

Fruchtwassermenge			
Normohydramnion (%)	45/47 (95,7)	69/71 (97,2)	0,456 ²
Polyhydramnion (%)	2/47 (4,3)	1/71 (1,4)	
Anhydramnion (%)	0/47 (0)	1/71 (1,4)	
Z.n. Konisation	3/43	5/71	0,989 ²
Anzahl RF			0,125 ²
n = 0 (%)	28/42 (66,7)	53/71 (74,6)	
n = 1 (%)	13/42 (31,0)	12/71 (16,9)	
n = 2 (%)	1/42 (2,4)	6/71 (8,5)	
Schätzwert (g)	858,1 ± 354,3	1377,9 ± 495,1	< 0,001 ¹
KU/BU	1,14 ± 0,06 (n = 45)	1,11 ± 0,07 (n = 66)	0,013 ¹
BMI (kg/m ²)	27,1 ± 4,8 (n = 41)	24,7 ± 4,1 (n = 64)	0,006 ¹

Mittelwert ± SD / Median (IQR)

¹ p-Wert berechnet mittels t-Test

² p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test

³ p-Wert berechnet mittels u-Test

Tabelle 3: Matching-Kriterien in Fall- und Kontrollgruppe, Teil 2

Variable	Fallgruppe	Kontrollgruppe	OR (95%- CI)	p-Wert
BMI > 30 (%)	8/41 (19,5)	6/64 (9,4)	0,427 (0,136 - 1,336)	0,136 ²
Raucherinnen (%)	6/44 (13,6)	8/69 (11,6)	1,204 (0,388 - 3,740)	0,748 ²
STL bzw. PTB (%)	6/46 (13)	5/71 (7)	1,980 (0,567 - 6,912)	0,277 ²
Antenatale Kortikosteroidtherapie (%)	25/47 (53,2)	37/71 (52,1)	1,044 (0,499 - 2,185)	0,909 ²

² p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test

Statistische Unterschiede finden sich hinsichtlich des BMI der Mütter ($p = 0,006$) und Gestationsalter bei Aufnahme ($p < 0,001$) (Abb. 12 und 13). Mit letzterem geht ein Unterschied im Schätzwert der Kinder zum Aufnahmezeitpunkt einher. Der aufgetretene Unterschied des Verhältnisses von Kopf- zu Abdomenumfang in der zweiten Kommastelle ist zwar statistisch signifikant, klinisch jedoch ohne Bedeutung. Insbesondere das Gestationsalter zu Aufnahme stellte einen nicht zu vernachlässigenden Einflussfaktor dar. Er zeigt an, dass in der Fallgruppe von einem insgesamt höheren Frühgeburtsrisiko ausgegangen werden sollte. Nach Durchführung dieser Analysen muss festgestellt werden, dass die beiden Gruppen hinsichtlich des gewählten primären Outcomes nicht vergleichbar sind. Aus diesem Grund wurden die bereits im Abschnitt 5 beschriebenen post-hoc Subgruppenanalysen durchgeführt, um die Eingangskriterien beider Gruppen zu homogenisieren.

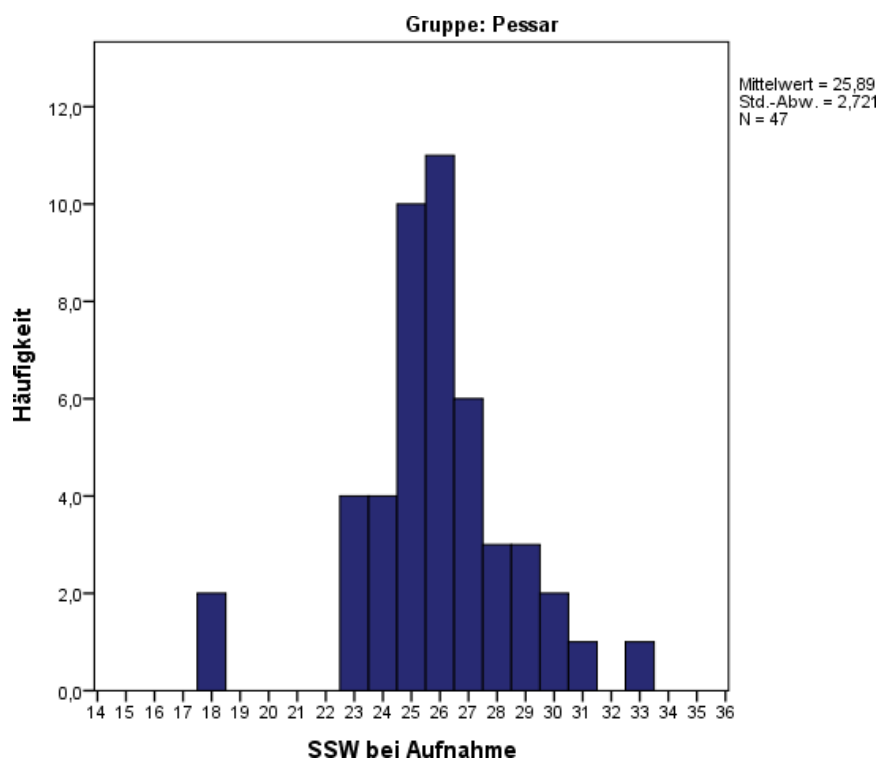


Abbildung 12: Gestationsalter der Fallgruppe bei Aufnahme

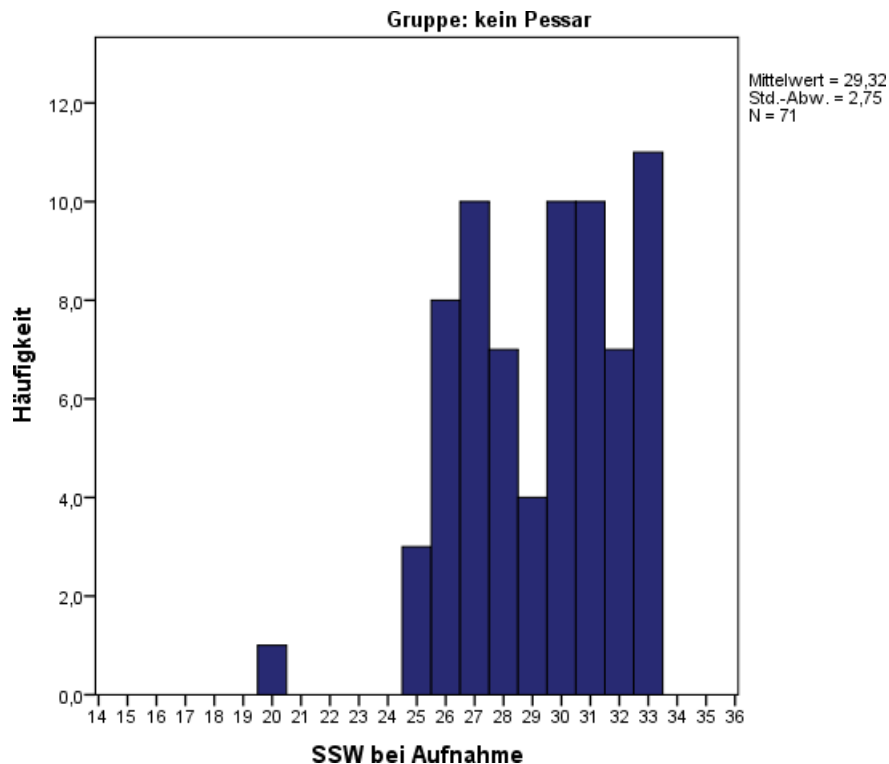


Abbildung 13: Gestationsalter der Kontrollgruppe bei Aufnahme

Die weiteren erhobenen demographischen, klinischen und geburtshilflich-anamnestischen Daten zeigten eine homogene Verteilung in den beiden Gruppen. Bei 53,3 % der Studienpatientinnen und 57,6 % der Kontrollpatientinnen lag die Zervixlänge bei Aufnahme zwischen 1,5 und 2,5 cm. Die Kontrollgruppe enthielt prozentual mehr Primigravidae und Nulliparae gegenüber der Gruppe mit Pessar, das Signifikanzniveau wurde aber bei Weitem nicht erreicht. Auch in der Anzahl der mit Frühgeburtlichkeit assoziierten geburtshilflichen Risikofaktoren in der Anamnese unterschieden sich Fall- und Kontrollgruppe nicht. Aus Vaginalabstrichen isolierte Pathogene umfassten bei Aufnahme in beiden Gruppen am häufigsten *Candida albicans*, grampositive Kokken, *E. coli* und Enterokokken. Vor Pessareinlage lag zu 85,1 % Standortflora vor.

55,3 % der Pessare wurden zwischen 24 + 6 und 27 + 6 Schwangerschaftswochen gelegt (Abb. 14), 68 % zwischen 23+0 und 27+6 SSW.

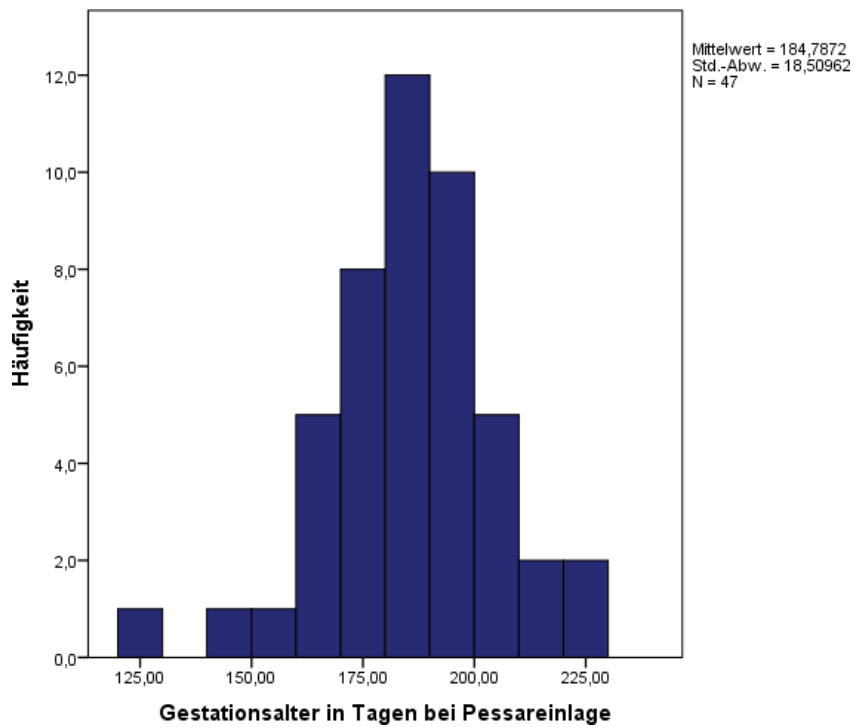


Abbildung 14: Gestationsalter bei Pessareinlage

6.2 Therapieregimes

In der Kontrollgruppe erhielten statistisch signifikant weniger Frauen Progesteron zur Prävention einer drohenden Frühgeburt ($p\text{-Wert} < 0,001$) (Tab. 4).

Tabelle 4: Verteilung der Progesterongabe in Fall- und Kontrollgruppe

	Fallgruppe (n = 47)	Kontrollgruppe (n = 71)	p-Wert
Progesteron erhalten	39 (83,0%)	13 (18,3%)	< 0,001
Progesteron nicht erhalten	8 (17%)	58 (81,7%)	

Eine tokolytische Therapie erhielten 46,8% der Patientinnen aus der Fallgruppe und 45,1 % der Kontrollpatientinnen ($p = 0,853$).

Bei klinisch dringendem Verdacht auf eine Infektion wurde mit einer kalkulierten Antibiotikagabe begonnen. In der Fallgruppe wurden 38,3 % der Patientinnen antibiotisch behandelt, in der Kontrollgruppe waren es 38,0 %.

6.3 Auswertung der Endpunkte

6.3.1 Frühgeburtslichkeit als primärer Endpunkt

Bei 70,4 % der konservativ behandelten Frauen und bei 70,2 % der mit Pessar behandelten Schwangeren lag bei Entbindung keine Frühgeburt mehr vor. 89,4 % der Frauen aus dem Studienkollektiv und 88,7 % der Kontrollpatientinnen brachten ihr Kind nach 33+6 SSW zur Welt. Somit ergab die Auswertung im Hinblick auf den primären Studienendpunkt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 5: Anteil der Geburten < 37+0 SSW bzw. < 34+0 SSW in Fall- und Kontrollgruppe

	FG (n=47)	KG (n=71)	OR (95%CI)	p-Wert
Frühgeburt < 34 + 0 SSW (%)	5/47 (10,6)	8/71 (11,3)	0,938 (0,287-3,062)	0,915 ²
Frühgeburt < 37 + 0 SSW (%)	14/47 (29,8)	21/71 (29,6)	1,01 (0,451-2,263)	0,981 ²

² p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test

6.3.2 Sekundäre Endpunkte

6.3.2.1 Schwangerschaftsalter bei Entbindung und Prolongation

Das durchschnittliche Schwangerschaftsalter bei Geburt betrug in der Fallgruppe 264,0 d (SD = 24,5) (n = 47), in der Kontrollgruppe 263,1 d (SD = 23,2) (n = 71) (t-Test für unabhängige Stichproben: t = 0,202; df = 116; p=0,939). In Abbildung 15 sowie mithilfe einer Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 16) wurde die Schwangerschaftsdauer in den beiden Gruppen dargestellt.

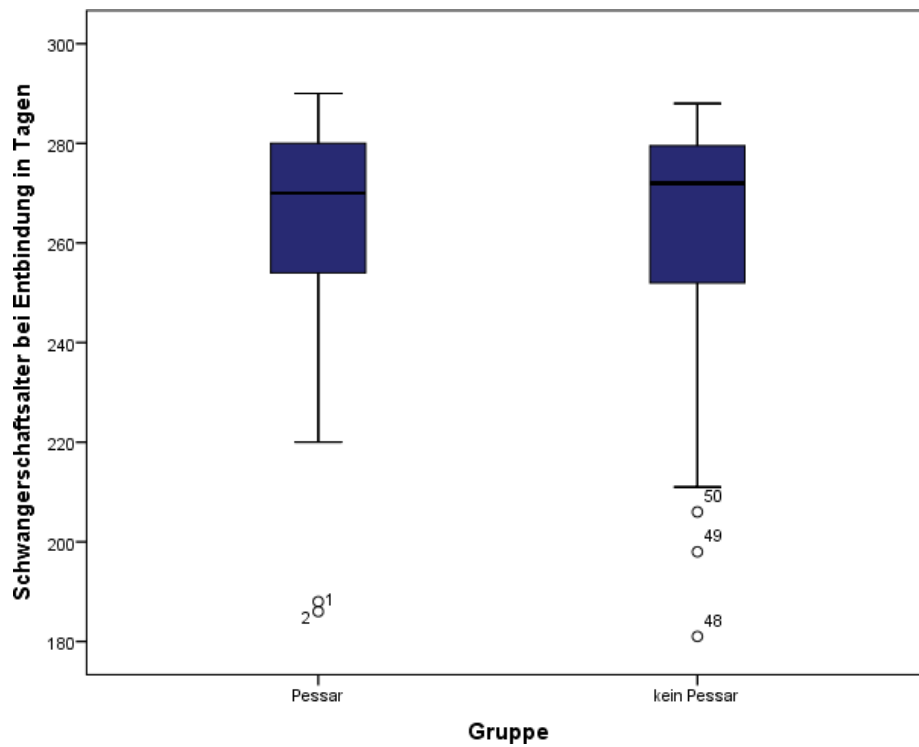


Abbildung 15: Gestationsalter bei Entbindung

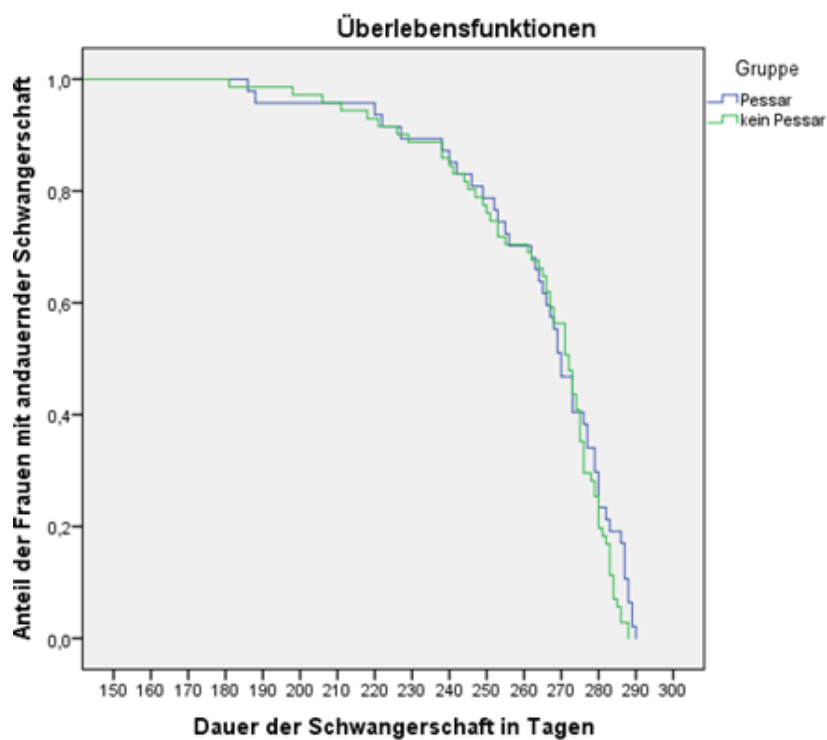


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve der Wahrscheinlichkeit einer andauernden Schwangerschaft

Die Analyse der Gesamtkohorte ergab, dass sich eine durchschnittliche Schwangerschaftsprolongation von 87,1 d (n = 47) in der Fallgruppe und von 61,0 d (n = 69) in der Kontrollgruppe erzielen ließ (t-Test für unabhängige Stichproben: $t = 4,614$; $df = 114$; $p < 0,001$). Eine Subgruppenanalyse, die nur die Patientinnen in die statistische Berechnung der Prolongationsdauer einschloss, welche sich bei Aufnahme im Bereich von 25+0 - 28+6 SSW befanden, sodass sich neben den übrigen gruppenspezifischen Merkmalen auch das EGA zwischen den Kohorten nicht mehr signifikant unterschied ($p = 0,261$), lieferte folgende Ergebnisse: In der Fallgruppe konnte die Schwangerschaft um durchschnittlich 78,0 d (n = 23), in der Kontrollgruppe (n = 28) um durchschnittlich 70,9 d verlängert werden (t-Test für unabhängige Stichproben: $p = 0,398$) (Tab. 18, S. 54).

6.3.2.2 Perinatales Outcome

Weder hinsichtlich Bedarf und Dauer einer speziellen neonatalen Versorgung noch hinsichtlich perinataler Mortalität und typischer Frühgeburtsmorbiditäten (Störung der Respiration, Hyperbilirubinämie, intraventrikuläre Hämorrhagie, Sepsis/Amnioninfektionssyndrom, Kompositum aller unerwünschten Ereignisse) unterschieden sich Kontroll- und Fallgruppe. Weitere Verlegungsgründe, die zwei Frühgeborene der Kontrollgruppe betrafen, waren Hypoglykämie bzw. Störung der Temperaturregulation. Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, fanden im gesamten Kollektiv 39 Verlegungen von Neugeborenen auf die Neonatologie (33,6%) statt. In der Kontrollgruppe wurden 36,6% der Kinder dieser Gruppe verlegt. In der Gruppe der Frauen, die mit Pessar behandelt worden waren, betraf das einen Anteil von 28,9% der Kinder. Unter den auf die Neonatologie verlegten dreizehn Kindern der Fallgruppe befanden sich drei Reifgeborene. Ursächlich waren in diesen drei Fällen Sepsis, Störung der Respiration bzw. Hypoglykämie gewesen. In der Kontrollgruppe mussten acht Reifgeborene zu den Kollegen der Neonatologie verlegt werden. Die Gründe hierfür waren Harntransportstörung, fetomaternale Transfusionsazidose, Infektionen, Störungen der Respiration bzw. Neugeborenenikterus. Zwei Frühgeborene der Fallgruppe und drei Frühgeborene der Kontrollgruppe sind nicht verlegt worden. Bei einem Frühgeborenen der Gruppe mit Pessar war nicht bekannt, ob eine Verlegung erfolgte. Insgesamt trat ein neonataler Todesfall bei schwerem AIS auf, welcher die Fallgruppe betraf. Es handelte sich um eine Totgeburt in der 26+4 SSW. Die Pessareinlage war in diesem Fall in der 24+0 SSW erfolgt. Eine Zusammenfassung der perinatalen Komplikationen ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Neonatale Verlegung und Frühgeburtsmorbidität/-mortalität

	Gesamtkollektiv	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Verlegung auf die Neonatologie (Totgeburten unberücksichtigt)	39/116 (33,6 %)	13/45 (28,9 %)	26/71 (36,6 %)	0,39
Dauer des neonatologischen Aufenthalts in Tagen	23,2 (SD = 21,0; Minimum = 2; Maximum = 89)	15,5 (SD = 16,9; Minimum = 2; Maximum = 62)	26,6 (SD = 22,0; Minimum = 2; Maximum = 89)	0,147
Störung der Respiration	23/114 (20,2 %)	7/43 (16,3 %)	16/71 (22,5 %)	0,42
Hyperbilirubinämie	17/114 (14,9 %)	5/43 (11,6 %)	12/71 (16,9 %)	0,44
IVH	2/114 (1,8 %)	1/43 (2,3 %)	1/71 (1,4 %)	0,72
Neonataler Tod	1/114 (0,9 %)	1/43 (2,3%)	0/71 (0 %)	0,197
Sepsis/Amnioninfektionssyndrom	7/114 (6,1 %)	2/43 (4,7 %)	5/71 (7,0 %)	0,606
Composite adverse outcomes	29/114 (25,4 %)	11/43 (25,6 %)	18/71 (25,4 %)	0,978

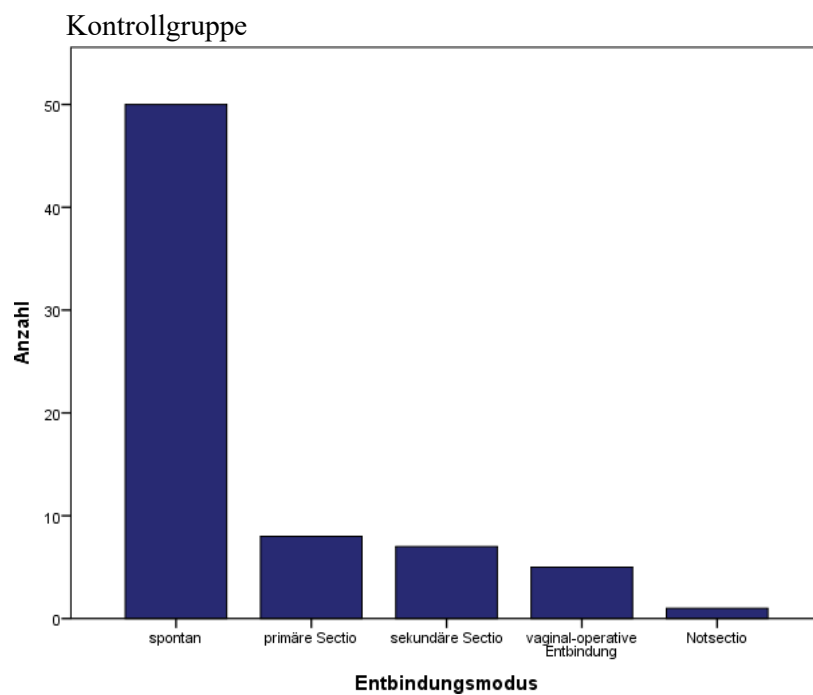
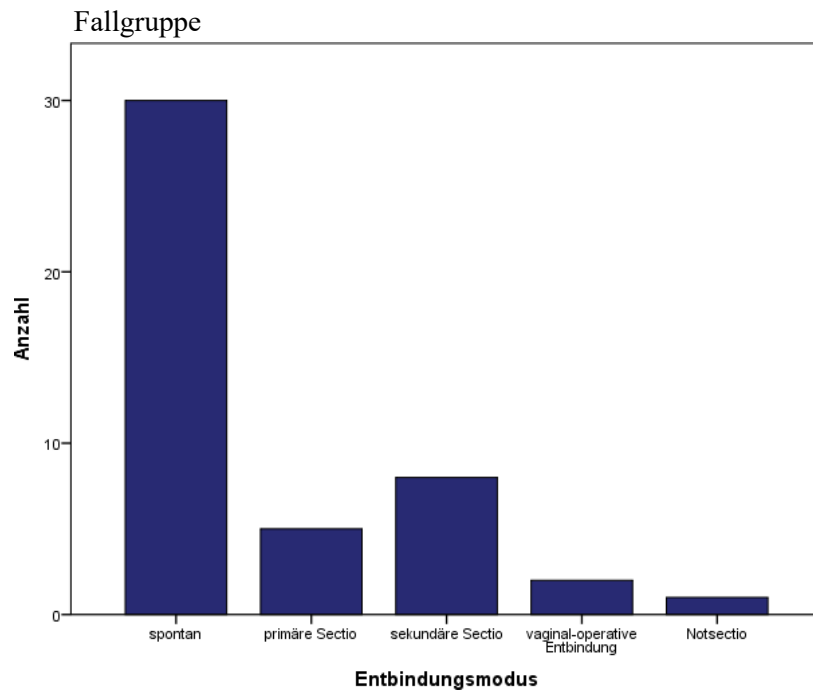


Abbildung 17: Entbindungsmodi in Fall- und Kontrollgruppe

Tabelle 7: Geburtsgewicht in Fall- und Kontrollgruppe

	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Geburtsgewicht	3048,8 ± 765,7	2961,8 ± 727,6	0,537

Der durchschnittliche pH-Wert der Nabelarterie betrug bei den Kindern der Fallgruppe (n = 44) 7,29 (SD = 0,1), der der Kontrollgruppe (n = 68) 7,24 (SD = 0,08) (t-Test für unabhängige Stichproben: $t = 2,55$; $df = 74,883$; $p = 0,013$) (Abb. 18).

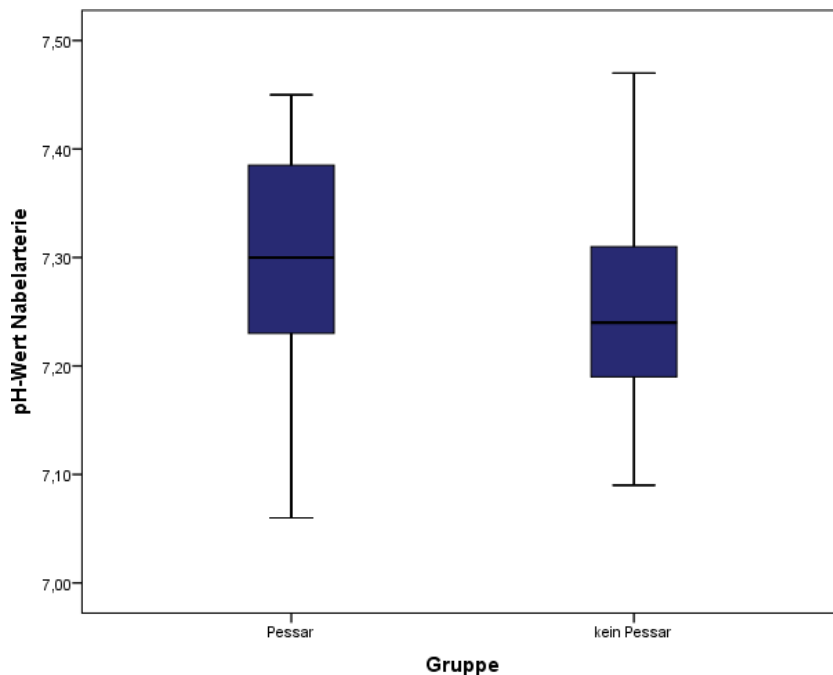


Abbildung 18:: pH-Wert der Nabelarterie in Fall- und Kontrollgruppe

Bei Betrachtung der Apgar-Werte in beiden Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied eine ($p < 0,565$) und fünf ($p < 0,276$) Minuten nach Entbindung. Nach fünf Minuten waren die Apgar-Werte in beiden Gruppen mindestens sieben. Die Verteilung der Apgar-Werte nach einer Minute wurde in Tabelle 8 und nach fünf Minuten in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 8: 1-min-Apgar-Werte in Fall- und Kontrollgruppe

		Fallgruppe (n = 45)	Kontrollgruppe (n = 69)	p-Wert
APGAR-Werte nach 1 min	8-10	33 (73,3%)	56 (81,2%)	0,565
	5-7	10 (22,2%)	10 (14,5%)	
	0-4	2 (4,4%)	3 (4,3%)	

Tabelle 9: 5-min-Apgar-Werte in Fall- und Kontrollgruppe

		Fallgruppe (n = 45)	Kontrollgruppe (n = 69)	p-Wert
APGAR-Werte nach 5 min	8-10	41 (91,1%)	58 (84,1%)	0,276
	5-7	4 (8,9%)	11 (15,9%)	

6.3.2.3 Mütterliche Hospitalisierung

Die mütterliche Hospitalisierung betrug in der Fallgruppe durchschnittlich 10,8 d (SD = 5,3; Min = 1; Max = 23), in der Kontrollgruppe 11,8 d (SD = 10,5; Min = 1; Max = 50) (t-Test für unabhängige Stichproben: $t = -,654$; $df = 110,028$; $p = 0,515$). 15,4 % der Patientinnen aus der Kontrollkohorte waren länger als drei Wochen hospitalisiert, acht Frauen länger als 28 Tage. In der Fallgruppe befand sich keine Frau länger als 23 Tage stationär (Abb. 19).

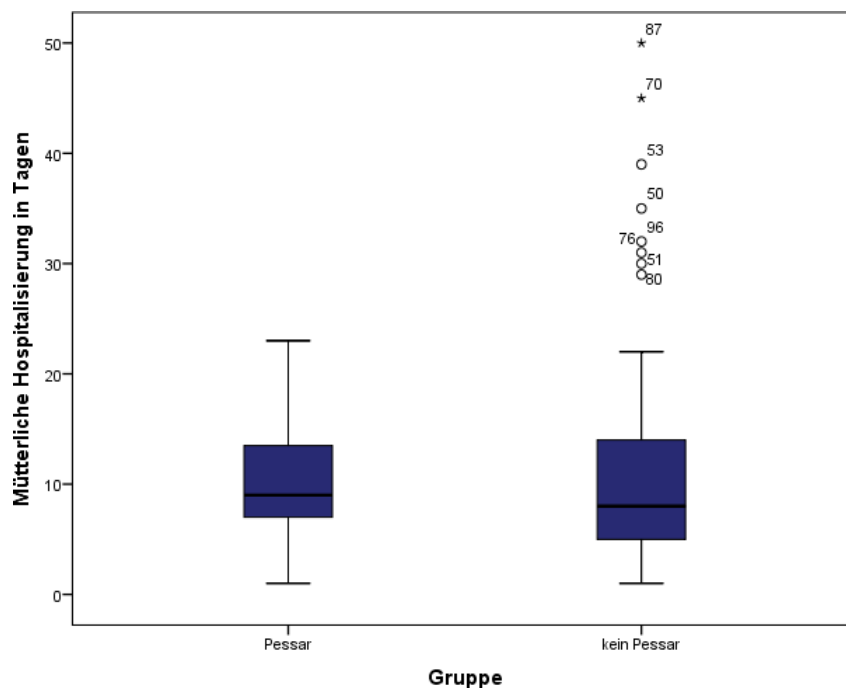


Abbildung 19: Mütterliche Hospitalisierungszeit in Fall- und Kontrollgruppe

6.4 Einflussfaktoren auf das Frühgeburtsrisiko

Die logistische Regression ergab, dass Frauen, die kein Progesteron erhalten hatten, ein ca. zweifach erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt hatten als Frauen, die mit Progesteron behandelt worden waren ($\text{Exp}(B)=2,037$; 95%-CI = 1,035 - 4,009; $p=0,039$). Es zeigte sich ein Trend, dass Frauen, die nicht antibiotisch behandelt wurden, ebenfalls ein ca. zweifach erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt aufwiesen als Frauen mit Erhalt einer Antibiose ($\text{Exp}(B)=1,955$; 95%-CI = 0,939 - 4,069; $p=0,073$). Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse.

Tabelle 10: Logistische Regression der Einflussfaktoren Antibiose, Gruppe und Progesteron auf die Frühgeburtlichkeit

	Regressionskoeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Antibiose	0,670	0,374	3,210	1	0,073	1,955	0,939	4,069
Gruppe	0,363	0,375	0,937	1	0,333	1,438	0,689	3,000
Prog	0,712	0,345	4,244	1	0,039	2,037	1,035	4,009

Ein Polyhydramnion war in der vorliegenden Kohorte statistisch signifikant mit Frühgeburtlichkeit ($p < 0,025$) assoziiert. Insgesamt trat in drei Schwangerschaften ein Polyhydramnion auf, wovon zwei Fälle die Fallgruppe betrafen.

Tabelle 11: Assoziation zwischen Polyhydramnion und Frühgeburt

	Frühgeburt	Keine Frühgeburt	p-Wert nach Exaktem Test nach Fisher
Polyhydramnion ja (n = 3)	3/3 (100 %)	0 (0 %)	0,025
nein (n = 115)	32/115 (27,8 %)	83 (72,2 %)	

6.5 Subgruppenanalyse der Kohorte mit Eintrittsgestationsalter zwischen 23+0 und 27+6 SSW

6.5.1 Demographische und klinische Charakteristika

Ebenso wie im Gesamtkollektiv unterschieden sich die beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich des EGA (Gestationsalter bei Eintritt) und einer Progesterontherapie. Die übrigen Baseline-Charakteristika wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 12: Baseline-Charakteristika (EGA 23+0 - 27+6 SSW)

	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Alter	29,7 \pm 6,9	30,0 \pm 6,9	0,866
Gravida			
1	29,4 % (10/34)	40,7 % (11/27)	0,572
2	29,4 % (10/34)	29,6 % (8/27)	
>2	41,2 % (14/34)	29,6 % (8/27)	
Para			
0	55,9 % (19/34)	66,7 % (18/27)	0,462
1	35,3 % (12/34)	25,9 % (7/27)	
2	8,8 % (3/34)	3,7 % (1/27)	
3	0 % (0/34)	3,7 % (1/27)	
Cx-länge	18,7 \pm 7,9	19,7 \pm 7,0	0,585
Progesteron	88,2 % (30/34)	33,3 % (9/27)	< 0,001
Durchschnittliches GA zu Aufnahme	176,4 Tage	183,1 Tage	0,002
CRP	2,6 (Median) 1,99 (Minimum) 39,0 (Maximum)	2,7 (Median) 1,99 (Minimum) 11,5 (Maximum)	0,696
FWM			
Normohydramnion	97,1 % (33/34)	96,3 % (26/27)	0,358
Polyhydramnion	2,9 % (1/34)	0 % (0/27)	
Anhydramnion	0 % (0/34)	3,7 % (1/27)	
Z.n. Koni	9,7 % (3/31)	11,1 % (3/27)	0,858
Anzahl RF			
0	67,7 % (21/31)	66,7 % (18/27)	0,137
1	32,3 % (10/31)	22,2 % (6/27)	
2	0 % (0/31)	11,1 % (3/27)	

STL/PTB	18,2 % (6/33)	11,1 % (3/27)	0,445
Antenatale Kortikosteroidtherapie	58,8 % (20/34)	55,6 % (15/27)	0,798
KU/BU	1,14 \pm 0,06	1,14 \pm 0,04	0,826
BMI	25,9 \pm 4,1	24,6 \pm 4,7	0,271
Rauchen	15,6 % (5/32)	15,4 % (4/26)	0,98

6.5.2 Endpunktparameter

In der Subgruppenanalyse der Kohorte, deren EGA (Gestationsalter bei Eintritt) zwischen 23/0 und 27/6 SSW lag, zeigte die Anlage eines Pessars einen - wenn auch nicht statistisch signifikanten - Effekt auf die Frühgeburtenrate < 34/0 SSW (Tab. 13). Die Reduktion der FrühGR war mit einem Trend zu besseren 5 min-Apgar-Werten assoziiert ($p = 0,07$). Bezüglich der Hospitalisierungsdauer wurde der Trend zugunsten der Fallgruppe deutlicher ($p = 0,069$) als in der Gesamtkohorte erkennbar.

Tabelle 13: Outcomeparameter (EGA 23+0 - 27+6 SSW)

	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Frühgeburt < 37 + 0 SSW	32,4 % (11/34)	33,3 % (9/27)	0,935
Frühgeburt < 34 + 0 SSW	8,8 % (3/34)	18,5 % (5/27)	0,265
Schwangerschaftsalter bei Entbindung	263,0 \pm 25,6	258,9 \pm 29,0	0,557
Prolongation der Schwangerschaft	86,6 Tage	75,7 Tage	0,133
Hospitalisierungsdauer	11,2 \pm 5,1	16,4 \pm 13,5	0,069
Verlegung Neo	11/33 (33,3 %)	11/27 (40,7 %)	0,554
Störung der Respiration	16,1 % (5/31)	25,9 % (7/27)	0,358
Hyperbilirubinämie	9,7 % (3/31)	25,9 % (7/27)	0,102
IVH	0 % (0/31)	3,7 % (1/27)	0,280
Neonataler Tod	3,2 % (1/31)	0 % (0/27)	0,346
Sepsis/AIS	6,5 % (2/31)	14,8 % (4/27)	0,297

Composite adverse outcomes	25,8 % (8/31)	33,3 % (9/27)	0,530
pH NA	7,30 \pm 0,18	7,27 \pm 0,19	0,266

Tabelle 14: 1-min-Apgar-Werte in Fall- und Kontrollgruppe (EGA 23+0 - 27+6 SSW)

		Fallgruppe (n=33)	Kontrollgruppe (n=26)	p-Wert
APGAR-Werte nach 1 min	8-10	24 (72,7 %)	18 (69,2 %)	0,753
	5-7	7 (21,2 %)	5 (19,2 %)	
	0-4	2 (6,1 %)	3 (11,5 %)	

Tabelle 15: 5-min-Apgar-Werte in Fall- und Kontrollgruppe (EGA 23+0 - 27+6 SSW)

		Fallgruppe (n=33)	Kontrollgruppe (n=26)	p-Wert
APGAR-Werte nach 5 min	8-10	30 (90,9 %)	19 (73,1 %)	0,07
	5-7	3 (9,1 %)	7 (26,9 %)	

Tabelle 16: Geburtsgewicht in Fall- und Kontrollgruppe (EGA 23+0 - 27+6 SSW)

	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Geburtsgewicht	3033,4 \pm 136,0	2836,9 \pm 169,7	0,364

6.6 Subgruppenanalyse der Kohorte mit Eintrittsgestationsalter zwischen 25+0 und 28+6 SSW

In dieser Subgruppe wurde bei vergleichbaren EGA in den Vergleichskollektiven bezüglich der Prolongationsdauer keine statistische Signifikanz zugunsten der Fallgruppe erreicht. Ohne die Frühgeburtenrate oder das neonatale Outcome negativ zu beeinflussen (Tab. 18), war die Hospitalisierung in der Kontrollgruppe verlängert (10,7 d (FG) vs 16,0 d (KG)). Der Effekt verfehlte nur knapp das Signifikanzniveau.

Tabelle 17: Baseline-Charakteristika (EGA 25+0 - 28+6 SSW)

	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p
Alter	28,4 \pm 6,5	30,2 \pm 6,8	0,347
BMI	25,7 \pm 4,2	24,4 \pm 5,0	0,349
Nikotin	19,0 % (4/21)	14,8 % (4/27)	0,696
CRP	2,3 \pm 8,8	2,6 \pm 2,6	0,428
Gestationsalter zu Aufnahme	184,0 \pm 7,7	186,5 \pm 7,5	0,261
Cx-länge bei Aufnahme	18,4 \pm 7,6	19,4 \pm 7,0	0,654
Risikofaktoren 0 1 2	66,7 % (14/21) 33,3 % (7/21) 0 %	60,7 % (17/28) 32,1 % (9/28) 7,1 % (2/28)	0,456
STL/PTB	33,3 % (2/22)	14,3 % (4/28)	0,575

Grav 1 2 > 2	30,4 % (7/23) 30,4 % (7/23) 39,1 % (9/23)	39,3 % (11/28) 25,0 % (7/28) 35,7 % (10/28)	0,796
Para 0 1 2 3	52,2 % (12/23) 39,1 % (9/23) 8,7 % (2/23) 0 %	60,7 % (17/28) 28,6 % (8/28) 7,1 % (2/28) 3,6 % (1/28)	0,695
FWM Normohydramnion Polyhydramnion Anhydramnion	95,7 % (22/23) 4,3 % (1/23) 0 %	96,4 % (27/28) 0 % 3,6 % (1/28)	0,361

Tabelle 18: Outcomeparameter (EGA 25+0 - 28+6 SSW)

	Fallgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
FrühGR < 34+0 SSW	13,0 % (3/23)	21,4 % (6/28)	0,434
FrühGR < 37+0 SSW	34,8 % (8/23)	32,1 % (9/28)	0,842
Verlegung Neo	36,4 % (8/22)	50 % (14/28)	0,335
Sepsis/AIS	4,8 % (1/21)	17,9 % (5/28)	0,166
Neonataler Tod	0 %	0 %	
Composite adverse outcome	28,6 % (6/21)	39,3 % (11/28)	0,436
Hospitalisierung	10,7 ± 5,5	16,0 ± 13,6	0,065
Prolongation	78,0 ± 28,3	70,9 ± 30,4	0,398

7. Diskussion

7.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Mit dieser Arbeit sollte die Frage beantwortet werden, ob die Kombination aus Pessareinsatz und Lockerung des Regimes der Hospitalisierung der betreffenden Patientinnen zu einer Verschlechterung des Behandlungsergebnisses oder Komplikationen geführt hat, die der Fortsetzung dieses Therapieprinzips widersprechen würde. Die hier durchgeführte retrospektive monozentrische Analyse hat den Charakter eines klinischen Audits. In den Beobachtungszeitraum fällt die Einführung der Sekundär- und Tertiärprophylaxe der drohenden Frühgeburt mit Progesteron. Die beiden untersuchten Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich dieses Eingangskriteriums signifikant. Zudem führte der retrospektive Selektionsprozess der Kontrollgruppe zu einer Inhomogenität der Gestationsalter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns. Diesem Umstand wurde durch eine post-hoc Subgruppenanalyse ausgewählter Schwangerschaftssegmente Rechnung getragen.

Weder hinsichtlich der Rate an Frühgeburten <34 SSW, noch bezüglich der zahlreichen sekundären Outcomeparameter fanden sich Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe, die Ergebnisse blieben auch in den Subgruppenanalysen konsistent, zwischen 24-28 SSW Eintrittsalter kam es zu einer Halbierung der FrühGR < 34 SSW (8,8 vs. 18,5 %), wobei aufgrund der Fallzahl keine Signifikanz erreicht wurde. Wie erwartet war der Anteil langfristig hospitalisierter Patientinnen in der Kontrollgruppe hoch, in den Subgruppenanalysen näherte sich dieser Unterschied dem definierten Signifikanzniveau an. Die Regressionsanalyse zeigt, dass die Einführung von Progesteron zu einer Halbierung und damit signifikanten Senkung der Frühgeburtslichkeit in beiden Gruppen geführt hat.

Mit dem Design dieser Studie, der Zusammensetzung der therapierten Gruppe und der Pseudorandomisierung der Kontrollgruppe ist die Frage, ob der Einsatz des Cervixpessars das Frühgeburtsrisiko senkt, nicht möglich. Die Studie zeigt, dass der Einsatz des Pessars das Frühgeburtsrisiko nicht steigert, obwohl die Patientinnen nicht mehr hospitalisiert waren. Auch die Frage, ob man genauso gut auf den Einsatz des Pessars hätte verzichten können, ist so nicht zu adressieren.

Im Management der drohenden Frühgeburt entsteht typischerweise eine komplexe Arzt-Patienten-Interaktion. Sie resultiert aus der Tatsache, dass das fiktive Risiko einer eventuell extremen Frühgeburt mit unter Umständen erheblichen persönlichen Konsequenzen patientenseitig und potentiell mediokollegialen Anwürfen arztseitig im Raum steht. Jeder

geburtshilflich Tätige kennt die Situationen, in denen die Entscheidung für oder gegen Interventionen nicht ausnahmslos auf Basis rationaler Befunde getroffen wird.

Die Hospitalisierungszeit lag im Mittel bei 10,8 d (FG) vs. 11,8 d (KG), wobei in der Kontrollgruppe 15,4 % der Patientinnen länger als drei Wochen hospitalisiert waren, in der Fallgruppe keine Frau länger als 23 d. Bei einem EGA zwischen 25/0 und 28/6 SSW betrug die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer 10,7 (FG) vs. 16,0 (KG) d ($p = 0,065$). Der in unserer Observanzgruppe erkennbare Trend zu längerer stationärer Behandlungsdauer mit zum Teil mehrwöchigem Klinikaufenthalt ist nicht nur eine Kostenfrage, sondern stellt für die Frauen auch eine psychische Belastung dar. Ein Faktor, der regelhaft vernachlässigt wird, ist, dass mit Anlage eines Pessars ein Zugewinn an Sicherheitsempfinden bei den betroffenen Frauen erreicht werden kann, was wiederum die Angst vor sportlicher Betätigung nehmen kann. Bewegung und körperliche Aktivität in der Schwangerschaft korrelieren mit einem reduzierten Frühgeburtsrisiko (Maloni 2011). Weissgerber et al. sehen den Effekt hierfür unter anderem in einer verstärkten Vaskularisation der Plazenta, reduziertem oxidativem Stress und reduzierter Inflammation (Weissgerber et al. 2006). Die Entlassung erfolgte 24 - 48 h nach Pessareinlage.

Es gibt keine Evidenz, dass Bettruhe zu Hause/im Krankenhaus als Intervention zur Frühgeburtsprävention geeignet ist (Sosa et al. 2015), selbst bei Frauen mit Zervixverkürzung nicht (Grobman et al. 2013, Fox et al. 2007). Im Gegenteil, es gibt eine Reihe von negativen körperlichen Auswirkungen, die eine prolongierte Bettruhe während der Schwangerschaft im Rahmen eines längeren stationären Klinikaufenthalts nach sich ziehen kann (Verlust an Knochen- und Muskelmasse, erhöhte Rate an Thromboembolien, mütterlicher Gewichtsverlust) (Maloni 2011), Verringerung der Insulinsensitivität (Vernikos-Danellis et al. 1976)). Finanzielle Einbußen, die sich aus einem längeren Klinikaufenthalt der Frau ergeben, sind eine Belastungssituation für viele Familien, die auf zwei Einkommen angewiesen sind. Unter diesem Blickwinkel rechtfertigen unsere Daten den Einsatz des Pessars als Hilfsmittel, mit dem sowohl der Patientin als auch den behandelnden Ärzten eine zusätzliche Sicherheit vermittelt wird und Behandlungskosten eingespart werden können.

7.2 Einordnung der Arbeit in vorliegende Studien

Die verschiedenen Studien differieren in ihren Aussagen zum Nutzen von Pessaren zur Prävention der Frühgeburt. Gründe hierfür mögen in Unterschieden bezüglich Zervixlänge - je kürzer die Zervix, umso größer das Risiko -, Gestationsalter bei Studieneinschluss, zusätzlicher oder fehlender begleitender Therapieregimes wie beispielsweise Gabe von Progesteron, geburtshilflicher Anamnese der Mutter, besonders vorangegangener Frühgeburten, oder ärztlicher Erfahrung im Einsatz von Pessaren liegen.

Verglichen mit unserem retrospektiven Studiendesign handelte es sich bei Goya et al um eine prospektiv-randomisierte Studie, bei welcher die Autoren im Jahr 2012 feststellten, dass bei Schwangeren mit Pessar die Frühgeburtslichkeit vor der 34. SSW signifikant gesenkt werden konnte (6 vs. 27 %, $p < 0,0001$). Zusätzlich war in der Fallgruppe auch eine signifikant verminderte Rate an Geburtsgewicht < 2500 g (OR 0,2; 95%-CI 0,12 - 0,43), an Atemnotsyndrom (OR 0,2; 95%-CI 0,06 - 0,55), an Sepsistherapie (OR 0,24; 95% - CI 0,04 - 0,9) und an einem Kompositum von verschiedenen negativen Outcomes (OR 0,14; 95%-CI 0,04 - 0,39) festzustellen. Allerdings steht diese sog. PECEP-Studie von Goya aufgrund einer ungewöhnlich hohen Frühgeburtsrate in der Kontrollgruppe in der Kritik. An dieser Stelle sei ebenfalls kritisch angemerkt, dass in Goyas Studie ein Screening auf vaginale Infektion und folgende antibiotische Behandlung nur in der Fallgruppe unternommen wurde, was schwer nachvollziehbar ist und die Studienergebnisse zuungunsten der Kontrollgruppe verfälscht haben könnte. Nicolaides et al. konnten in ihrer multikontinentalen, randomisiert kontrollierten Studie aus dem Jahr 2016 keine Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe finden. Auch Hui et al. bestätigten die positiven Ergebnisse von Goya et al. nicht. Die mittlere Zervixlänge unserer Frauen (FG: 18,9 mm; KG: 20,1 mm) unterschied sich kaum von Goyas (19,0 mm in Fall- und Kontrollgruppe) oder Huis (FG: 19,6 mm; KG: 20,5 mm) Patientinnen. Allerdings lag das mittlere Gestationsalter zu Aufnahme in unserer Kohorte höher (FG: 25,3 Wochen; KG: 28,8 Wochen) als bei Goya (FG: 22,2 Wochen; KG: 22,4 Wochen) und Hui (21,9 Wochen in FG und KG), sodass - andere Einflussfaktoren unberücksichtigt - in unserem Kollektiv sowohl für Fall- als auch für Kontrollgruppe ein niedrigeres Frühgeburtsrisiko gegenüber den beiden anderen Studien zu erwarten gewesen wäre. Dennoch nahm hinsichtlich des Anteils an Frühgeborenen < 34 SSW in der Observanz-Gruppe unsere Rate mit 11,3 % eine Mittelstellung zwischen Goya (27 %) und Hui (5,5 %) ein. Die länderabhängigen Frühgeburtenprävalenzen liegen zwischen 5 und 15 %, womit unser Ergebnis diesen Schätzungen am nächsten kam. Die Rate an Frühgeburten < 34 SSW

in der Fallgruppe war mit 10,6 % (5/47) in unserer Kohorte minimal höher als in Huis Kollektiv (5/53 bzw. 9,4 %).

7.3 Stärken der Studie

Ein Selektionsbias konnte durch das Studiendesign und die Einschlusskriterien gering gehalten werden. Grund für das auf dem mütterlichen Alter basierenden Matching war der separate Vermerk des Alters, ohne dass die Notwendigkeit bestand, die Akten der Patientinnen einsehen zu müssen, was bei anderen Charakteristika wie beispielsweise der Zervixlänge der Fall gewesen wäre und einen relevanten Bias dargestellt hätte. Die Baseline-Charakteristika zeigten eine homogene Verteilung in beiden Gruppen. Relevante Bias bestanden in Bezug auf das Eintritts-Gestationsalter (EGA) und auf eine Progesterontherapie.

7.4 Limitationen

Bei der Interpretation des fehlenden Unterschieds zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe bezüglich des Gestationsalters bei Geburt und des perinatalen Outcomes in unserem Kollektiv muss berücksichtigt werden, dass die konservativ behandelten Fälle deutlich später diagnostiziert und in die Analyse einbezogen wurden. Eine Bewertung hinsichtlich des vorhandenen bzw. fehlenden Nutzens ist daher nur eingeschränkt möglich. Vor diesem Hintergrund der niedrigeren Schwangerschaftswoche bei Aufnahme wurde eine größere Schwangerschaftsprolongation in der Fallgruppe im Vergleich zur Observanzgruppe erreicht. In der Subgruppenanalyse mit vergleichbaren EGA war dieser Effekt nicht mehr nachzuweisen. Das Pessar hat dazu geführt, dass die Frauen nicht so lange stationär waren.

Zu konstatieren ist der einmal mehr bestätigte positive Nutzen von Progesteron zur Prävention der drohenden Frühgeburt. Dies war zu erwarten, aber es erschwerte, einen vorhandenen bzw. fehlenden Nutzen zur Reduktion der Frühgeburtenrate der Pessartherapie oder der erfolgten bzw. nicht erfolgten Progesterongabe zuzuschreiben. Drei Hypothesen sind zu diskutieren: Die Effekte von Pessar und Progesteron haben sich addiert, das Pessar hat gar keinen Effekt bzw. Progesteron hebt einen negativen Effekt des Pessars auf. Es ist anhand unserer Daten nicht möglich, dies herauszubekommen.

In der Fallgruppe erhielten 8 von 47 Patientinnen kein Progesteron, dennoch hatten wir in dieser Subgruppe eine Frühgeburtenrate von 0 %. Unter den 39 Patientinnen der Fallgruppe, die Progesteron erhalten hatten, traten 14 Frühgeburten auf (35,9 %). In Nicolaides Studie wurden Frauen mit einer Zervixlänge ≤ 15 mm mit Progesteron behandelt, während in Goyas und Huis Publikationen nicht darüber berichtet wird, ob Progesteron zum Einsatz kam. Eine weitere Schwäche unserer Analyse liegt in der Natur des Studientyps begründet. Aufgrund der

retrospektiven Datenerhebung war diese nicht komplett vollständig, teilweise konnten Patientinnen mangels Erreichbarkeit beispielsweise aufgrund von Adressänderung nicht in die Studie eingeschlossen werden. Die Aussagekraft unserer Studie ist auch durch die relativ kleine Fallzahl limitiert. Die Fallzahl ergibt sich allerdings aus der Zielstellung: Wir beabsichtigen, die kurzfristige Überprüfung nach fundamentaler Umstellung des Therapiekonzepts im Sinne eines klinischen Audits, um frühzeitig eine gravierende Verschlechterung der Betreuungsqualität zu erkennen, daher wurde ein kurzer Beobachtungszeitraum nach und entsprechend vor der Therapieumstellung gewählt. Die Fallzahl wurde durch die Anzahl der klinischen Fälle im gewählten Zeitraum vorgegeben. Eine Signifikanz ist mit den untersuchten Fällen nicht erreichbar, dazu hätte der Beobachtungszeitraum länger sein müssen. Eine Verblindung ist in Studien, die den Nutzen einer Pessartherapie evaluieren, unmöglich. Dieser performance bias wirkt sich auf die Endpunkte mit größter Wahrscheinlichkeit jedoch nicht aus. 2016, somit nach Konzeption dieser Erhebung, wurden die Core Outcome Parameter publiziert (Van't Hoff et al. 2016). Bezüglich der Evaluation von Interventionen zur Prävention der Frühgeburt wurden inzwischen folgende Outcomeparameter international festgelegt: mütterliche Mortalität, mütterliche Infektion/Entzündungsprozesse, vorzeitiger Blasensprung, mütterliche Schäden durch die Intervention, Gestationsalter bei Entbindung, neonatale Mortalität, Geburtsgewicht, frühe neurologische Entwicklungsstörung, späte neurologische Entwicklungsstörung, gastrointestinale Morbidität, neonatale Infektionen, respiratorische Störungen, kindliche Schäden durch die Intervention. Diese Parameter sollen dazu dienen, dass Studien mit gleicher Fragestellung vergleichbar werden, indem Endpunkte definiert werden, die einheitlich in all diesen Studien erhoben und berichtet werden. Von den genannten Kriterien können wir keine Aussage zu langfristiger neurologischer Morbidität machen und frühe neurologische Entwicklungsstörungen nur implizit betrachten.

7.5 Empfehlungen

Ärzte sollten auf der einen Seite bestrebt sein, auf der Basis evidenzbasierter Medizin zu arbeiten und möglicherweise kostenintensive und schädliche Interventionen mit unklarem Benefit zu meiden. Auf der anderen Seite fühlen sie sich verpflichtet, jede Möglichkeit zu nutzen, bei der zumindest die Aussicht besteht, eine Senkung der Frühgeburtenrate erzielen zu können. Angesichts der mit Frühgeburtslichkeit einhergehenden Mortalität, Morbidität und hohen Kosten für das Gesundheitssystem kann man die Meinung vertreten, die Anwendung der meisten Therapien mit möglichem Behandlungserfolg wäre gerechtfertigt, insbesondere wenn keine schwerwiegenden negativen Auswirkungen auf Mutter und Kind zu erwarten und

die Kosten vertretbar sind. Dieser Denkansatz wiederum beherbergt das Risiko des „indication creep“, d.h. die Ausweitung von erfolgversprechenden Behandlungsverfahren auf ein Patientenkontinuum außerhalb des in Studien erprobten. Wenn dann eine Wirksamkeit angenommen wird, die in Wirklichkeit nicht oder nur marginal vorhanden ist, werden weitere Forschungsbemühungen nach effektiveren Methoden zum Stillstand gebracht.

Den Spagat zu schaffen zwischen evidenzbasierten Behandlungsverfahren und solchen, welche kontrovers diskutiert werden, jedoch möglicherweise perinatale Morbidität und Mortalität eindämmen könnten, ist eine ärztliche Herausforderung. Wichtig ist, sich beim Einsatz von umstrittenen Therapieverfahren wie der Pessartherapie immer wieder die aktuelle Datenlage vor Augen zu führen und sich des fraglichen Nutzens bewusst zu sein. Das Pessar ist wegen seiner problemlosen und atraumatischen Einlage ohne Notwendigkeit einer Narkose beliebt. Folgen der Pessarbehandlung können eine verstärkte Fluor-albus-Entwicklung, Fremdkörpergefühl, Kolpitis oder vorzeitige Wehen sein. Es liegen Publikationen vor, die bei mit Progesteron exponierten Kindern im Mutterleib ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für akute lymphatische Leukämie beschreiben (Hargreave et al. 2015). Dies wurde bei Infertilitätsbehandlungen untersucht. Bei Dosierungen, die in der Frühgeburtsprävention angewandt werden, konnte dies bisher nicht gezeigt werden. Dennoch lassen sich bei medikamentösen Therapien die Langzeitauswirkungen weitaus schlechter abschätzen als bei mechanischen Interventionen, sodass letztere in dieser Hinsicht zu präferieren sind.

Arbeiten, die dem Pessar einen positiven Nutzen bescheinigen, schlossen ausnahmslos asymptomatische Schwangere ein. Eine Effektivität der Pessartherapie bei symptomatischen Schwangeren scheint nicht gegeben zu sein (Hermans et al. 2018). Vor der Anwendung sind eine liegende Cerclage, Infektionen (Chorioamnionitis), uterine Blutungen und Wehentätigkeit auszuschließen bzw. gegebenenfalls im Vorfeld zu therapieren. Vorzeitiger Blasensprung und der Nachweis einer prolabierenden Fruchtblase stellen Kontraindikationen für die Einlage des Pessars dar. Grundsätzlich gelten für den Einsatz des Pessars die allgemeinen Kontraindikationen zur Schwangerschaftsprolongation bei auftretenden Geburtsbestrebungen. Für die Anwendung in der Universitätsfrauenklinik Jena wurden zudem ein Gestationsalter <17 SSW und > 33 SSW und das Vorliegen fetaler Malformationen/Anomalien als Ausschlusskriterien postuliert, de facto wird eine Pessareinlage bei Frauen jenseits von 30 SSW im Regelfall vermieden. Eine relative Kontraindikation besteht bei uterinen Malformationen, wie z.B. einem Uterus bicornis, aufgrund der möglicherweise problematischen Positionierung des Pessars (Arabin und

Alfirevic 2013). Die Patientin kann 24 - 48 h nach Einlage entlassen werden, sofern die Miktio n beschwerdefrei möglich ist, das Pessar wird unter 4-wöchigen Abstrichkontrollen bis zur 37/38 + 0 SSW belassen. Es gibt durchaus auch Kollegen, die das Pessar im ambulanten Setting anwenden. Dies ist jedoch in der hier vorliegenden Kohorte nicht erfolgt.

Im Falle vorzeitiger unstillbarer Wehentätigkeit muss das Pessar früher entfernt werden, da im Einzelfall schwere Komplikationen beschrieben wurden (vollständige Amputation der Portio vaginalis) (Ivandic et al. 2018). Die Bedeutung der Lernkurve bei der Anwendung von Pessaren sollte nicht unterschätzt werden. Franca et al. (The importance of learning curve in practice of cervical pessary. Oral presentation. FMF World Congress 2015) fanden in einer prospektiven Arbeit signifikante Unterschiede im Outcome zwischen früher und später Rekrutierung. Deswegen sollte die Pessar Anwendung erfahrenen Geburt smedizinern in spezialisierten Kliniken vorbehalten sein. Der Effekt der Pessartherapie scheint von einer ganzen Reihe - selbst im Rahmen von randomisiert-kontrollierten Studien - schlecht zu kontrollierenden Bedingungen abzu hängen. Insgesamt scheint sich in unserer Studie ein Votum für Progesteron und Pessar herauszukristallisieren. Das Pessar schadet nicht. Es gab aber einen tragischen Verlauf in der Fallgruppe. Umso wichtiger ist es, die Eingangskriterien zu beachten und auf Anzeichen komplizierter Verläufe zu achten.

Obwohl die Fallgruppe ein höheres Ausgangsrisiko für eine Frühgeburt aufweist (insbesondere niedrigeres Gestationsalter bei Aufnahme, aber auch Unterschiede bei den Primigravidae bzw. Nulliparae, Unterschiede im BMI, sowie in der Subgruppe 23+0 – 27+6 25 % mehr Raucherinnen), ist das Outcome in etwa gleich bzw. insbesondere in der Subgruppe EGA 23+0 – 27+6 SSW zeigen sich niedrigere Raten an Atemstörungen, Hyperbilirubinämie und Verlegungen auf die Neonatologie bei längerer Prolongation und kürzerer Hospitalisierung. Diese Unterschiede sind zwar vermutlich aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht signifikant, aber wenn sich die Unterschiede in einem größeren Kollektiv bestätigen ließen, wäre mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit Signifikanz erreicht und das Ergebnis ein Durchbruch für die Medizin (z.B. 4,7 % Sepsis/Amnioninfektionssyndrom in der Fallgruppe trotz Pessar versus 7 % in der Fallgruppe).

7.6 Pessar bei Mehrlingsschwangerschaften

Der Hauptgrund für perinatale Morbidität und Mortalität bei Mehrlingen ist die Frühgeburt (Ballabh et al. 2003). Allerdings senkt, abgesehen von einer Subgruppe von Zwillingschwangerschaften mit Zervixlängenverkürzung ≤ 25 mm vor der 24. SSW, weder die intramuskuläre Gabe von 17-Alpha-Hydroxyprogesteron noch die intravaginale Behandlung mit Progesteron ein ungünstiges perinatales Outcome (Schuit et al. 2015). Und auch für die klassische prophylaktische Zervix-Cerclage kann bei Zwillingschwangerschaften keine Empfehlung ausgesprochen werden. Eine Alternative könnte die Einlage eines Cerclage-Pessars sein. In der ProTWIN-Studie (Liem et al 2013) hatte zwar der prophylaktische Einsatz eines Zervixpessars bei unselektionierten Mehrlingsschwangerschaften keinen Effekt auf das perinatale Outcome, jedoch war bei Frauen mit Mehrlingsschwangerschaft und einer Zervixlänge ≤ 38 mm vor der 20. SSW eine Reduktion der Frühgeburtenrate < 28 SSW um 77 % (4 % vs. 16 %; RR 0,23; 95 %-CI 0,06 - 0,87) sowie von neonatalen Komplikationen um 60 % (12 % vs. 29 %; RR 0,4; 95 %-CI 0,19 - 0,83) zu beobachten. Mangels Alternativen und angesichts der geringen Nebenwirkungsrate wird bei Mehrlingsschwangerschaften die großzügige Indikationsstellung zur Pessareinlage als sinnvoll erachtet, obwohl bei Zwillingschwangerschaften genauso wenig wie bei Einlingsschwangerschaften eine Empfehlung für oder gegen den prophylaktischen Einsatz des Cervixpessars besteht.

7.7 Ausblick

Nach der Bundesauswertung des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen aus dem Jahr 2016 stellt die Frühgeburtlichkeit für die Prognose des Kindes gegenwärtig das größte Problem der modernen Geburtsmedizin dar. Primärprävention ist eine wichtige, jedoch nur begrenzte Strategie, dies zu lösen. Von eminenter Wichtigkeit ist eine ätiologisch orientierte Klassifikation von Frühgeburten. Aufgrund des heterogenen Geschehens bei Frühgeburtlichkeit sind für eine gezielte Prävention unterschiedliche Ansatzpunkte bzw. differenzierte Behandlungsstrategien notwendig. Vermutlich ist auch die multifaktorielle Komplexität, die die Schwangerschaftsdauer beeinflusst, noch immer nicht ausreichend gut verstanden. Erst jüngst gelang es, maternale Genvarianten zu identifizieren, die nachweislich mit dem Frühgeburtsrisiko assoziiert sind (Zhang et al. 2017). Der Fokus liegt auf sekundärpräventiven Maßnahmen. Bei sonographisch gemessener Zervixlänge zwischen 28 und 30 Schwangerschaftswochen unter 35 mm ist die Aussagekraft im Hinblick auf eine Frühgeburt mit einer Sensitivität von 66 % und Spezifität von 62 % einzuordnen (Tongsong et al. 1995). Die Frage, ob die Einlage eines Pessars hier einen Beitrag zur

Frühgeburtsprävention leisten kann, ist nicht abschließend geklärt. Es handelt sich um eine umstrittene Therapieform.

Auf Grundlage unserer retrospektiven Beobachtungsstudie kann berechnet werden, wieviele Fälle für eine neue prospektive randomisierte kontrollierte Interventionsstudie nötig wären, um den hypothesengenerierenden Effekt wie er in der retrospektiven Analyse beobachtet wurde, statistisch zu sichern. In der Subgruppe 1 (Eintrittsgestationsalter 23/0 – 27/6 SSW) beispielsweise haben wir bezüglich der Frühgeburtenrate < 34 SSW folgendes Ergebnis: 8,8 % in der Fallgruppe (n = 34) versus 18,5 % in der Kontrollgruppe (n = 27) (p = 0,265). Primärer Endpunkt einer prospektiven Studie wäre das Auftreten einer Frühgeburt <34 SSW (ja/nein). Patientinnen werden der Fall- und Kontrollgruppe im Verhältnis 1:1 randomisiert zugeordnet. Es wären 196 Teilnehmerinnen mit auswertbaren Daten pro Gruppe erforderlich. Für diesen Stichprobenumfang hat ein Chi-Quadrat-Test eine Power von 80 %, einen Unterschied im primären Endpunkt auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% statistisch zu sichern, wenn die Frühgeburtenrate in der Kontrollgruppe 18,5% und in der Fallgruppe 8,8% beträgt (Fallzahlplanungsprogramm nQuery Advisor 7.0).

Darüber hinaus wären von besonderem Interesse zukünftige Untersuchungen, die Progesteron in Monotherapie einer Kombinationstherapie aus Progesteron und Pessar in der Prävention einer drohenden Frühgeburt von Frauen mit Zervixinsuffizienz gegenüberstellten. Prospektive Metaanalysen tragen ein geringeres Biasrisiko als die inzwischen schier unübersichtliche Menge an retrospektiven Metaanalysen mit differierenden Ergebnissen. Laufende Studien der Initiative PROMPT “The prospective meta-analyses of pessary trials” lassen hoffen, in Zukunft weitere Antworten auf ungeklärte Fragen in der Frühgeburtsprävention zu erhalten (Kombinationstherapie Pessar-Progesteron bzw. Vergleich von Pessar- und Progesterontherapie). Darüber hinaus wären weitere Studien wünschenswert, die den Nutzen einer Pessartherapie bei Zervixinsuffizienz in Subgruppen - getrennt nach Hoch - und Niedrigrisikopatientinnen (beispielsweise Frauen mit und ohne positive Frühgeburtsanamnese) - untersuchten. Saccones Studie ist die einzige, welche asymptomatische Schwangere, die nur durch eine verkürzte Zervix in der Ultraschallmessung auffielen und keine Frühgeburt in der Anamnese hatten, einschloss. Die anderen Studien bezogen sowohl Frauen mit und ohne Frühgeburtsanamnese in die Auswertung mit ein.

In Nicolaidess Studie befanden sich mehr Frauen mit vorangegangener Frühgeburt (16,5 %) verglichen mit Goyas Studie (10,8 %). Möglicherweise ist das Pessar nur bei Frauen mit

verkürzter Zervix und ohne Frühgeburt in der Anamnese effektiv. Diese Vermutung bedarf der Bestätigung in weiteren Studien. Ärzte müssen sich darüber im Klaren sein, dass die aktuell verfügbaren Behandlungsoptionen das Problem der Frühgeburtlichkeit nicht gelöst haben und die verschiedenen Methoden nicht für alle Frauen gleichermaßen in Frage kommen. Zukünftige Aufgabe ist es herauszufinden, für welche Patientengruppe welche Methode die geeignetste ist. Außerdem sollte beurteilt werden, inwiefern die verschiedenen Therapiemöglichkeiten miteinander interagieren, ob sie in der Kombination synergistisch oder möglicherweise weniger effektiv wirken.

8. Schlussfolgerung

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Anwendung des Cerclage - Pessars in der klinischen Routine zu evaluieren. Bei der Pessartherapie handelt es sich um eine kostengünstige, leicht anwendbare, nicht invasive und mit keinen schweren Nebenwirkungen (Fremdkörpergefühl, vermehrter vaginaler Ausfluss) behaftete Option zur Prävention der drohenden Frühgeburt bei Einlingsschwangerschaften mit Zervixverkürzung ohne Zustand nach Frühgeburt (Goya et al. 2012b) (Abdel-Aleem et al. 2013), bei Einlingsschwangerschaften mit Zervixverkürzung bei Z.n. Frühgeburt (Ting et al. 2012) (Goya et al. 2012b) sowie bei Zwillingschwangerschaften mit Zervixverkürzung (Liem et al. 2013). In der PECEP Studie wurde eine hochsignifikante Reduktion des Frühgeburtsrisikos bei Verkürzung der sonographisch gemessenen funktionellen Länge des Gebärmutterhalses auf unter 25 mm im zweiten Schwangerschaftsdrittel beschrieben.

Trotz dieser positiven Studien fehlt in Zusammenschau der aktuellen Daten insgesamt die Evidenz für einen klaren Vorteil der Pessartherapie und ist immer noch Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Auch wenn das Pessar als nichtpharmakologisches Medizinprodukt auf mechanische Weise wirkt und somit keinen direkten Einfluss auf den Fetus hat, gibt es Überlegungen, ob die Verlängerung einer Schwangerschaft mittels Pessar schädliche Effekte haben könnte. Grund für diese Annahme ist unter Berücksichtigung der multiplen Ätiologie von Frühgeburtsbestrebungen, dass der Fetus länger in einer schädlichen intrauterinen Umgebung verbleiben könnte und man mehr Schaden als Nutzen hinzufügen könnte. Besonderes Anliegen unserer Studie war es, infektiöse Komplikationen einer mechanischen Schwangerschaftsverlängerung zu prüfen. Die Rate an neonatalen Infektionen lag bei 4,7 % (FG) vs 7,0 % (KG). Trotz teils erheblicher Unterschiede in den Ausgangsbedingungen zuungunsten der Fallgruppe führte der Einsatz des Pessars in unserem Kollektiv zu einem großzügigeren Entlassmanagement ohne negative Einflüsse auf die FrühGR, das Infektionsrisiko oder das neonatale Outcome, insbesondere bei 23/0 - 27/6 SSW. Die FrühGR < 34 SSW lag in dieser Subgruppe mit 8,8 % nur halb so hoch wie bei den Kontrollen, auch wenn aufgrund der kleinen Fallzahl keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Auf dieser Datenlage wäre eine Kombinationstherapie aus Pessar und Progesteron zu favorisieren. Zu diesem Schluss kam auch eine aktuelle retrospektive Kohortenstudie von Melcer et al. (Melcer et al. 2019).

Die im Vergleich zur konservativen Therapieform mit einer kürzeren Hospitalisierung der Mutter assoziierte Pessartherapie führt nicht nur zu einer Kosteneinsparung im Gesundheitswesen, sondern man kann ihr unterstellen, dass sie auch das Risiko iatrogenen Komplikationen wie Muskelatrophie, Verlust von Knochensubstanz, mütterlicher Gewichtsverlust, Thrombosen und Lungenembolien, Kreislaufstörungen, Infekte oder hospitalisationsbedingter iatrogenen Interventionen (Überdiagnostik, pharmakologische Wehenhemmung u.a.) reduzieren könnte. Hospitalisierung ist nicht nur eine Herausforderung für den Körper, sondern auch für die Psyche. Eine stationär verbrachte Risikoschwangerschaft ist für die betroffenen Frauen sehr belastend. Hospitalisierte Risikoschwangere sind depressiver und ängstlicher als Risikoschwanger zuhause.

Unsere Daten belegen darüber hinaus, dass Progesteron und die Behandlung von Infektionen mit Antibiotika das Frühgeburtsrisiko unabhängig von einer Pessartherapie senken. Ohne Progesteron war die FrühGR über beide Kollektive jeweils doppelt so hoch.

Im multimodalen Therapiekonzept der Frühgeburtsmedizin kann der Einsatz eines Arabin-Pessars als nicht-medikamentöse Maßnahme durchaus berechtigt sein. Es bleibt eine Einzelfallentscheidung mit Abwägung des individuellen Risikoprofils. Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe besagt: Bei Frauen mit Einlingsschwangerschaft, deren vaginalsonographisch gemessene Zervixlänge vor 24+0 SSW < 25 mm beträgt, kann die Anlage eines Zervixpessars erfolgen.

9. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abbott DS, Hezelgrave NL, Seed PT, Norman JE, David AL, Bennett PR, Girling JC, Chandirmani M, Stock SJ, Carter J, Cate R, Kurtzman J, Tribe RM, Shennan AH. 2015. Quantitative Fetal Fibronectin to Predict Preterm Birth in Asymptomatic Women at High Risk. *Obstetrics & Gynecology*, 125 (5):1168-1176.
- Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. 2013. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 5:CD007873.
- Arabin B, Alfirevic Z. 2013. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 42 (4):390-399.
- Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hubener M, van Eyck J. 2003. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med*, 31 (2):122-133.
- Ballabh P, Kumari J, AlKouatly HB, Yih M, Arevalo R, Rosenwaks Z, Krauss AN. 2003. Neonatal outcome of triplet versus twin and singleton pregnancies: a matched case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 107 (1):28-36.
- Berger R, Garnier Y. 1999. Die Frühgeburt: Pathogenese, Risikoselektion und präventive Maßnahmen. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 59 (02):45-56.
- Brik M, Hernández ANAIM, Pedraz CC, Perales A. 2010. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and cervical measurement in women with threatening preterm birth. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 89 (2):268-274.
- Brückmann A. 2004. Prädiktive Parameter für Frühgeburt und vorzeitigen Blasensprung Jena:
- Çekmez Y, Kiran G, Haberal ET, Dizdar M. 2017. Use of cervicovaginal PAMG-1 protein as a predictor of delivery within seven days in pregnancies at risk of premature birth. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 17:246.
- Conde-Agudelo A, Romero R. 2016. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implications. *American journal of obstetrics and gynecology*, 214 (2):235-242.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Erez O, Pacora P, Nicolaides KH. 2018. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 219 (1):10-25.
- Crane JMG, Hutchens D. 2008. Use of transvaginal ultrasonography to predict preterm birth in women with a history of preterm birth. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 32 (5):640-645.
- Dugoff L, Berghella V, Sehdev H, Mackeen AD, Goetzl L, Ludmir J. 2018. Prevention of preterm birth with pessary in singletons (PoPPS): randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 51 (5):573-579.
- Flood K, Malone FD. 2012. Prevention of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*, 17 (1):58-63.
- Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. 2007. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*, 357 (5):462-469.
- Fox NS, Jean-Pierre C, Predanic M, Chasen ST. 2007. Does hospitalization prevent preterm delivery in the patient with a short cervix? *Am J Perinatol*, 24 (1):49-53.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. 2008. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 371 (9606):75-84.
- Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodo C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodriguez A, Munoz B, Santacruz B, Bello-Munoz JC, Llurba E, Higuera T, Cabero L, Carreras E. 2012a. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*, 379 (9828):1800-1806.

- Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodo C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodriguez A, Munoz B, Santacruz B, Bello-Munoz JC, Llubra E, Higuera T, Cabero L, Carreras E, Pesario Cervical para Evitar Prematuridad Trial G. 2012b. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*, 379 (9828):1800-1806.
- Grobman WA, Gilbert SA, Iams JD, Spong CY, Saade G, Mercer BM, Tita AT, Rouse DJ, Sorokin Y, Leveno KJ, Tolosa JE, Thorp JM, Caritis SN, Van Dorsten JP. 2013. Activity restriction among women with a short cervix. *Obstet Gynecol*, 121 (6):1181-1186.
- Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, Vintzileos AM. 2001. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 18 (3):204-210.
- Hargreave M, Jensen A, Nielsen TS, Colov EP, Andersen KK, Pinborg A, Kjaer SK. 2015. Maternal use of fertility drugs and risk of cancer in children--a nationwide population-based cohort study in Denmark. *Int J Cancer*, 136 (8):1931-1939.
- Hermans FJR, Schuit E, Bekker MN, Woiski M, de Boer MA, Sueters M, Scheepers HCJ, Franssen MTM, Pajkrt E, Mol BWJ, Kok M. 2018. Cervical Pessary After Arrested Preterm Labor: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*.
- Hoesli IM, Strutas D, Tercanli S, Holzgreve W. 2003. Charts for cervical length in singleton pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 82 (2):161-165.
- Hui AS, Lao TT, Ting YH, Leung TY. 2012. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix. *Lancet*, 380 (9845):887; author reply 887.
- Iams JD, Berghella V. 2010. Care for women with prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 203 (2):89-100.
- Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *The Lancet*, 371 (9607):164-175.
- Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. 1996. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med*, 334 (9):567-572.
- Ivandic J, Care A, Goodfellow L, Poljak B, Sharp A, Roberts D, Alfirovic Z. 2018. Cervical pessary for short cervix in high risk pregnant women: 5 years experience in a single centre. *J Matern Fetal Neonatal Med*:1-7.
- Kagan KO, Sonek J. 2015. How to measure cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 45 (3):358-362.
- Karbassian N, Sheikh M, Pirjani R, Hazrati S, Tara F, Hantoushzadeh S. 2016. Combined treatment with cervical pessary and vaginal progesterone for the prevention of preterm birth: A randomized clinical trial. *J Obstet Gynaecol Res*, 42 (12):1673-1679.
- Keirse MJ. 1995. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*, 173 (2):618-628.
- Kirschner W, Mylonas I, Friese K. 2014. Interventionsprogramme zur Verringerung von Frühgeburten in der frauenärztlichen Versorgung. *Der Gynäkologe*, 47 (11):838-843.
- Kuon RJ, Shi S-Q, Maul H, Sohn C, Balducci J, Maner WL, Garfield RE. 2010. Pharmacological actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend upon their properties, the route of administration and the vehicle. *American journal of obstetrics and gynecology*, 202 (5):455.e451-455.e459.
- Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, Brons J, Duvekot H, Bijvank BN, Franssen M, Gaugler I, de Graaf I, Oudijk M, Papatsonis D, Pernet P, Porath M, Scheepers L, Sikkema M, Sporken J, Visser H, van Wijngaarden W, Woiski M, van Pampus M, Mol BW, Bekedam D. 2013. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*, 382 (9901):1341-1349.

- Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE. 2012. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet*, 379 (9832):2151-2161.
- Mahendroo M. 2012. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction*, 143 (4):429-438.
- Maloni JA. 2011. Lack of evidence for prescription of antepartum bed rest. *Expert Rev Obstet Gynecol*, 6 (4):385-393.
- Maul H. 2017. Besonderheiten der Frühgeburtsprävention bei Zwillingen und höhergradigen Mehrlingen inklusive selektiver Mehrlingsreduktion. In: Toth B, Hrsg. Fehlgeburten Totgeburten Frühgeburten: Ursachen, Prävention und Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 241-250.
- Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM. 2003. Prevention of Recurrent Preterm Delivery by 17 Alpha-Hydroxyprogesterone Caproate. *New England Journal of Medicine*, 348 (24):2379-2385.
- Melcer Y, Kovo M, Maymon R, Bar J, Wiener I, Neeman O, Pekar-Zlotin M, Zimerman A. 2019. Arabin cervical pessary with vaginal progesterone versus vaginal progesterone for preventing preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*:1-6.
- Müller-Egloff S, Strauss A. 2017. Geburtshilfliche funktionelle Ultraschalluntersuchungen. *Ultraschallpraxis in Geburtshilfe und Gynäkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 129-139.
- Murphy DJ. 2007. Epidemiology and environmental factors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 21 (5):773-789.
- Natarajan G, Shankaran S. 2016. Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants. *Am J Perinatol*, 33 (3):305-317.
- Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, Skyfta E, Parra-Cordero M, Palma-Dias R, Rodriguez Calvo J. 2016. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med*, 374 (11):1044-1052.
- Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, Robson SC, McConnachie A, Petrou S, Sebire NJ, Lavender T, Whyte S, Norrie J. 2016. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 387 (10033):2106-2116.
- Orlikowsky T. 2017. Tag 1: Neonatologie. In: Karges B, Wagner N, Hrsg. Pädiatrie in 5 Tagen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 15-54.
- Orzechowski KM, Boelig RC, Baxter JK, Berghella V. 2014. A universal transvaginal cervical length screening program for preterm birth prevention. *Obstet Gynecol*, 124 (3):520-525.
- Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, Coultrip L, Eriksen N, Holbrook RH, Elliott J, Ingardia C, Pietrantonio M. 1997. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: A multicenter trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 177 (1):13-18.
- Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Nicolaides KH. 2018. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*, 218 (2):161-180.
- Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A, Martinelli P. 2017. Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 318 (23):2317-2324.
- Salomon LJ, Diaz-Garcia C, Bernard JP, Ville Y. 2009. Reference range for cervical length throughout pregnancy: non-parametric LMS-based model applied to a large sample. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 33 (4):459-464.
- Schleußner E. 2013. Drohende Frühgeburt. *Dtsch Arztebl International*, 110 (13):227-236.

- Schneider H, Helmer H. 2011. Frühgeburt: pränatale und intrapartale Aspekte. In: Schneider H, Husslein P-W, Schneider KTM, Hrsg. Die Geburtshilfe. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 511-556.
- Schure V, Voigt M, Schild RL, Hesse V, Carstensen M, Schneider KT, Straube S. 2012. Perinatal Risks in "Late Motherhood" Defined Based On Parity and Preterm Birth Rate - an Analysis of the German Perinatal Survey (20th Communication). Geburtshilfe Frauenheilkd, 72 (1):49-55.
- Slattery MM, Morrison JJ. 2002. Preterm delivery. The Lancet, 360 (9344):1489-1497.
- Slesina W. 2007. Primordiale, primäre, sekundäre und tertiäre Prävention. Dtsch med Wochenschr, 132 (42):2196-2198.
- Society for Maternal-Fetal M, Sadovsky Y, Caughey AB, DiVito M, D'Alton ME, Murtha AP, Committee SR. 2018. Research to knowledge: promoting the training of physician-scientists in the biology of pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 218 (1):B9-B13.
- Sohn C, Tercanli S, Holzgreve W, Batukan C, Baier PM. 2003. Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe 1542 Abbildungen, 141 Tabellen. 2., vollständig überarbeitete Auflage Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.
- Sosa CG, Althabe F, Belizan JM, Bergel E. 2015. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. Cochrane Database Syst Rev, (3):Cd003581.
- Spratte J, Sohn C. 2017. Biochemische Tests zur Prädiktion der Frühgeburt. In: Toth B, Hrsg. Fehlgeburten Totgeburten Frühgeburten: Ursachen, Prävention und Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 259-263.
- Ting YH, Lao TT, Wa Law L, Hui SY, Chor CM, Lau TK, Yeung Leung T. 2012. Arabin cerclage pessary in the management of cervical insufficiency. J Matern Fetal Neonatal Med, 25 (12):2693-2695.
- Tongsong T, Kamprapanth P, Srisomboon J, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S. 1995. Single transvaginal sonographic measurement of cervical length early in the third trimester as a predictor of preterm delivery. Obstet Gynecol, 86 (2):184-187.
- Tsikouras P, Anastasopoulos G, Maroulis V, Bothou A, Chalkidou A, Deuteraiou D, Anthoulaki X, Tsatsaris G, Bourazan AH, Iatrakis G, Zervoudis S, Galazios G, Inagamova L-K, Csorba R, Teichmann A-T. 2018. Comparative Evaluation of Arabin Pessary and Cervical Cerclage for the Prevention of Preterm Labor in Asymptomatic Women with High Risk Factors. International Journal of Environmental Research and Public Health, 15 (4):791.
- Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicolaides KH. 2003. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 21 (6):552-555.
- Uhl B. 2010. Gynäkologie und Geburtshilfe compact. Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung ; 191 Tabellen. 4., komplett aktualisierte Aufl. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Vernikos-Danellis J, Leach CS, Winget CM, Goodwin AL, Rambaut PC. 1976. Changes in glucose, insulin, and growth hormone levels associated with bedrest. Aviat Space Environ Med, 47 (6):583-587.
- Vink J, Feltovich H. 2016. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. Seminars in fetal & neonatal medicine, 21 (2):106-112.
- Vink J, Mourad M. 2017. The pathophysiology of human premature cervical remodeling resulting in spontaneous preterm birth: Where are we now? Seminars in Perinatology, 41 (7):427-437.
- Weissgerber TL, Wolfe LA, Davies GA, Mottola MF. 2006. Exercise in the prevention and treatment of maternal-fetal disease: a review of the literature. Appl Physiol Nutr Metab, 31 (6):661-674.
- Wetta LA, Biggio JR. 2014. Cervical Pessary Use and Preterm Birth. Clinical Obstetrics and Gynecology, 57 (3):607-615.
- Zhang G, Jacobsson B, Muglia LJ. 2017. Genetic Associations with Spontaneous Preterm Birth. N Engl J Med, 377 (24):2401-2402.

10. Anhang

10.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1:	Schwangerschaftsoutcome nach vorangegangenem STL/PTB.....	11
Abbildung 2:	Schemazeichnung der unterschiedlichen Distanzmessung (Zervixlänge, Trichterweite und Trichterlänge) an der Zervix.....	15
Abbildung 3:	Unauffällige Zervix mit normaler Zervixlänge, 32 mm in der 34. SSW.....	15
Abbildung 4:	Zervixinsuffizienz mit Trichterbildung, die funktionelle Zervixlänge beträgt 1,12 cm..	15
Abbildung 5:	Mittlere Zervixlänge zwischen 20 und 34 SSW sowie zwischen 5. und 95. Perzentile.....	16
Abbildung 6:	Referenzwerte der Zervixlänge von der 1. bis zur 99. Perzentile in Abhängigkeit der Schwangerschaftswoche.....	17
Abbildung 7:	Sensitivität und Spezifität der zervikalen Ultraschallmessung zur Vorhersage einer Frühgeburt.....	18
Abbildung 8:	Verschiedene Pessarmodelle.....	22
Abbildung 9:	Studienprotokoll der Kontrollgruppe.....	28
Abbildung 10:	Algorithmus an der UFJ zum Vorgehen bei vorzeitiger Wehentätigkeit.....	31
Abbildung 11:	Algorithmus an der UFJ zum Vorgehen bei Zuweisung/Vd.a. Zervixinsuffizienz.....	31
Abbildung 12:	Gestationsalter der Fallgruppe bei Aufnahme.....	39
Abbildung 13:	Gestationsalter der Kontrollgruppe bei Aufnahme.....	40
Abbildung 14:	Gestationsalter bei Pessareinlage.....	41
Abbildung 15:	Gestationsalter bei Entbindung.....	43
Abbildung 16:	Kaplan-Meier-Kurve der Wahrscheinlichkeit einer andauernden Schwangerschaft.....	43
Abbildung 17:	Entbindungsmodi in Fall-/und Kontrollgruppe.....	46
Abbildung 18:	pH-Wert der Nabelarterie in Fall-/und Kontrollgruppe.....	47
Abbildung 19:	Mütterliche Hospitalisierungszeit in Fall-/und Kontrollgruppe.....	48
Tabelle 1:	Maßnahmen zur Frühgeburtsprävention (Dugoff et al. 2018).....	19
Tabelle 2:	Matching-Kriterien in Fall- und Kontrollgruppe, Teil 1.....	37
Tabelle 3:	Matching-Kriterien in Fall- und Kontrollgruppe, Teil 2.....	38
Tabelle 4:	Verteilung der Progesterongabe in Fall- und Kontrollgruppe.....	41
Tabelle 5:	Anteil der Geburten < 37+0 SSW/< 34+0 SSW in Fall- und Kontrollgruppe.....	42
Tabelle 6:	Neonatale Verlegung und Frühgeburtsmorbidität/-mortalität.....	45
Tabelle 7:	Geburtsgewicht in Fall- und Kontrollgruppe.....	46
Tabelle 8:	1-min-Apgar-Werte in Fall- und Kontrollgruppe.....	47
Tabelle 9:	5-min-Apgar-Werte in Fall- und Kontrollgruppe.....	48
Tabelle 10:	Logistische Regression der Einflussfaktoren Antibiose, Gruppe und Progesteron auf die Frühgeburtlichkeit.....	49
Tabelle 11:	Assoziation zwischen Polyhydramnion und Frühgeburt.....	49
Tabelle 12:	Baseline-Charakteristika (EGA 23+0 – 27+6 SSW).....	50
Tabelle 13:	Outcomeparameter (EGA 23+0 – 27+6 SSW).....	51
Tabelle 14:	1-min-Apgar-Werte in Fall- und Kontrollgruppe (EGA 23+0 - 27+6 SSW).....	52
Tabelle 15:	5-min-Apgar-Werte in Fall- und Kontrollgruppe (EGA 23+0 - 27+6 SSW).....	52
Tabelle 16:	Geburtsgewicht in Fall- und Kontrollgruppe (EGA 23+0 – 27+6 SSW).....	53
Tabelle 17:	Baseline-Charakteristika (EGA 25+0 – 28+6 SSW).....	53
Tabelle 18:	Outcomeparameter (EGA 25+0 – 28+6 SSW).....	54

10.2 Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die diese Arbeit erst möglich machten und mich auf dem Weg der Fertigstellung unterstützt und begleitet haben.

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. U. Schneider für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation. Bei Unklarheiten und Rückfragen konnte ich mich stets an ihn wenden.

Frau Dr. rer. nat. Theresa Götz danke ich für die statistische Beratung.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht haben und denen ich diese Arbeit widme.

10.3 Lebenslauf

Eva-Maria Dorsch, geboren am 23.02.1993 in Bamberg

Schulbildung

2011	Abitur am Maria-Ward-Gymnasium Bamberg
------	---

Studium

2011 – 2013	Studium der Humanmedizin an der Friedrich - Schiller - Universität Jena, Vorklinik
-------------	--

2013	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
------	---

2013 - 2016	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik
-------------	--

2016 - 2017	Praktisches Jahr
-------------	------------------

2017	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit Erlangung der Approbation
------	---

Berufliche Tätigkeit

Seit 04/2018	Assistenzärztin an der Klinik für Neurologie, Charité - CBF, Berlin
--------------	--

10.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. U. Schneider, Frau Dr. rer. nat. T. Götz, Frau J. Ziegler,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Berlin, den 07.09.2020

Eva-Maria Dorsch

